

Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин

С.А. Уразгильдеева[✉]

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²Центр клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]docsau64@yandex.ru

Аннотация

Обзор посвящен проблеме развития нарушений углеводного обмена у пациентов, длительно принимающих статины. Проанализированы данные рандомизированных клинических исследований, метаанализов и экспериментальных работ, свидетельствующие о наличии диабетогенного эффекта у большинства статинов. Представлены возможные механизмы влияния терапии статинами на обмен углеводов. Особое внимание уделено месту питавастатина в контексте данной проблемы в связи с его низкой диабетогенностью и минимальным риском лекарственных взаимодействий, а также необходимости учета риск-факторов развития диабета у больных, получающих терапию статинами, и возможности его предотвращения.

Ключевые слова: сахарный диабет, гиполипидемическая терапия, статины, аторвастатин, розувастатин, питавастатин.

Для цитирования: Уразгильдеева С.А. Статины и сахарный диабет: фокус на питавастатин. *CardioСоматика*. 2020; 11 (2): 40–49. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200226

Review

Statins and diabetes: focus on pitavastatin

Soreiia A. Urazgildeeva[✉]

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Center for Clinical Lipidology of the Center of heart medicine "Chernaya Rechka", Saint Petersburg, Russia;

³Sokolov Clinical Hospital №122, Saint Petersburg, Russia

[✉]docsau64@yandex.ru

Abstract

In this review, the focus is to investigate the effects of long-term statin therapy on glucose metabolism. The author analyzed the evidences of randomized clinical trials, meta-analyses, and experimental studies indicating the diabetogenic effect of the most of statins. Possible mechanisms of influence of statins on carbohydrate metabolism are presented. Particular attention is paid to the place of pitavastatin, due to its low diabetogenicity and minimal risk of drug interactions, as well as the need of taking into consideration the risk factors of diabetes and the preventive measures in patients receiving statin therapy.

Key words: diabetes mellitus, lipid-lowering therapy, statins, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin.

For citation: Urazgildeeva S.A. Statins and diabetes: focus on pitavastatin. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 40–49. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200226

Введение

Серьезную обеспокоенность врачей разных специальностей вызывает факт значительного роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), преимущественно 2-го типа. Согласно данным Международной федерации диабета общая численность больных СД в 2018 г. составляла 463 млн, еще 374 млн имели нарушенную толерантность к углеводам или глюкозе (НТГ), т.е. скрытый диабет [1]. Высока распространенность СД и в российской популяции. Так, по сведениям Федерального регистра больных СД, на окончание 2018 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояли более 4,5 млн больных СД, из них у 92% регистрировался СД 2-го типа, но, вероятнее всего, истинная численность пациентов с этим заболеванием в России значительно больше официально зарегистрированной [2].

Гиполипидемическая терапия как часть многофакторного подхода в лечении СД

Большинство пациентов, страдающих СД, погибают от осложнений атеросклероза, риск развития которого

при диабете очень высок. СД, особенно 2-го типа, – один из причинных факторов риска атеросклероза. В 2019 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) подготовили рекомендации «Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания», в соответствии с которыми большинство пациентов с СД стратифицируются как лица высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Так, к категории очень высокого ССР должны быть отнесены пациенты, страдающие СД и имеющие документированное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), или поражение органов-мишеней, или 3 и более фактора риска ССЗ, или длительность СД 1-го типа более 20 лет. Больные, страдающие СД 10 и более лет без поражения органов-мишеней и дополнительных факторов риска, относятся к категории высокого риска. Лишь молодые пациенты с СД 1-го типа моложе 35 лет или СД 2-го типа моложе 50 лет с длительностью заболевания менее 10 лет, без осложнений и других факто-

ров риска могут быть отнесены к категории умеренно-высокого риска [3]. При этом важно отметить, что около половины пациентов, страдающих СД, не знают о своем заболевании, и часто болезнь диагностируется спустя длительное время после ее начала, уже на стадии развития осложнений. Очевидно, что в ситуации поздней диагностики заболевания большинство больных СД 2-го типа являются пациентами очень высокого ССР.

Лечение пациентов с СД предполагает достижение не только оптимального гликемического контроля, но также поддержание оптимальной массы тела, отказ от курения, повышение физической активности, эффективную коррекцию уровня артериального давления и липидов. Такой многофакторный подход позволяет значительно снизить риск развития серьезных осложнений заболевания. Исходя из этого гипохолестеринемическая терапия является абсолютно необходимой в лечении больных СД. В отношении коррекции липидных параметров основным показателем эффективности лечения служит уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Европейские рекомендации по лечению дислипидемий (ДЛП), новая редакция которых принята в 2019 г., так же как и российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (VII пересмотр, 2020), предписывают достижение целевого уровня ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска ниже 1,4 ммоль/л, для пациентов высокого риска – ниже 1,8 ммоль/л [4, 5]. Естественно, это предполагает использование наиболее эффективных гипохолестеринемических средств, способных обеспечить значимое снижение уровня ХС ЛПНП. При этом не следует забывать, что ДЛП у пациентов с нарушениями углеводного обмена имеет определенные особенности, которые следует учитывать при выборе терапии. Основными ее характеристиками являются повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Гипертриглицеридемия при СД 2-го типа развивается вследствие пониженной чувствительности висцеральной жировой ткани к антилипидному действию инсулина, приводящему к усилению липолиза и поступлению в печень большого количества свободных жирных кислот, из которых синтезируются ТГ. Гипергликемия также способствует уменьшению активности эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм ТГ и липопротеинов очень низкой плотности. Снижение уровня ХС ЛПВП при СД 2-го типа обусловлено повышением активности печеночной липопротеинлипазы и ускоренным катаболизмом ЛПВП. Необходимо отметить, что для пациентов с СД 2-го типа характерно преобладание фракции мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью вследствие высокой способности к окислению и гликозилированию. Количественные изменения липидного спектра могут встречаться изолированно, но чаще всего они сочетаются и носят название диабетической липидной триады: повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛПВП и повышение содержания малых плотных ЛПНП [6]. В ряде случаев выявление характерной ДЛП может предшествовать выявлению нарушений углеводного обмена и способно служить основанием для выполнения пробы на толерантность к глюкозе, особенно при наличии отягощенной по СД наследственности и/или наличии факторов риска его развития [7].

Согласно рекомендациям препаратами 1-й линии, значимо снижающими уровень ХС ЛПНП, доказавшими эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, как для первичной, так и для вторичной профилактики, а также позволяющими замедлить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза), или статины [3–5]. Выбор этого класса препаратов в качестве терапии 1-й линии связан прежде всего с впечатляющими положительными результатами многочисленных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ). Практически во все РКИ, которые продемонстрировали значительное снижение ССР у различных категорий больных, включены пациенты с СД. Так, метаанализ The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (CTT Collaborators) показал, что среди 18 686 пациентов с СД (у 92% из них зафиксирован диабет 2-го типа), получавших терапию статинами в 14 РКИ, на каждый 1 ммоль/л (или 39 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП наблюдалось пропорциональное снижение основных сосудистых событий на 21% ($p=0,0001$) [8].

Кроме того, несколько исследований спланировано и выполнено исключительно на популяции больных СД 2-го типа: ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) и CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). К сожалению, в первом из них достоверного снижения риска сердечно-сосудистой смерти достичь не удалось, несмотря на то, что у больных, получавших аторвастатин, уровень ХС ЛПНП снизился на 30%. В то же время снижение риска повторного нефатального инфаркта миокарда в группе вторичной профилактики весьма значительно – 36%, и лишь небольшое число включенных больных (505 человек) не позволили достичь статистической достоверности ($p=0,11$) [9]. Значительно более успешным стало исследование CARDS, в котором сравнивали результаты лечения аторвастатином 10 мг/сут (1428 пациентов) и плацебо (1410 пациентов) больных СД 2-го типа без предшествовавших сердечно-сосудистых событий. Уровень ХС ЛПНП при включении в исследование не превышал 4,14 ммоль/л, что и определило выбор дозировки аторвастатина. В группе больных, получавших аторвастатин, достоверно реже (на 37%) регистрировалось развитие следующих событий: смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), нефатального инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, реанимации после первичной остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта [10].

Активная гипохолестеринемическая терапия статинами, приводящая к существенному снижению уровня ХС ЛПНП, сопровождается замедлением прогрессирования и даже регрессом атеросклероза. Однако, как продемонстрировано в исследовании The JAPAN-ACS Trial, в которое включены 252 пациента, перенесших острый коронарный синдром и получавших терапию аторвастатином и питавастатином в течение 8–12 мес, у больных СД регрессия коронарного атеросклероза выражена слабее. С другой стороны, именно у этих пациентов выявлена достоверная прямая связь между уменьшением объема атеросклеротической бляшки по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования и уровнем достигнутого ХС ЛПНП ($n=73$; $p<0,05$; $r=0,4$) [11].

При недостаточной эффективности монотерапии статинами у больных СД может быть рассмотрена

Факторы, способствующие диабетогенному эффекту статинов, и возможные внепеченочные и панкреатические механизмы его реализации.



Примечание. МС – метаболический синдром, АКТ – -серин-треонин-протеин киназа, АТФ – аденозинтрифосфат, Ко Q10 – коэнзим Q10; GLUT – транспортер глюкозы, Na – натрий, Са – кальций, NLRP3 –NOD-подобный рецептор, содержащий пириновый домен 3.

возможность комбинированной терапии. Впечатляющие результаты снижения уровня ХС ЛПНП демонстрирует терапия статинами в комбинации с секвестрантами желчных кислот, ингибитором абсорбции ХС эзетимибом и препаратами никотиновой кислоты. Учитывая особенности диабетической ДЛП, т.е. высокий уровень ТГ и пониженное содержание ХС ЛПВП, в гиполлипидемической терапии больных СД оправданно также использование фенофибрата в составе комбинированной терапии с целью коррекции гипертриглицеридемии и предупреждения развития микрососудистых осложнений [12].

Риск развития СД у пациентов, длительно принимающих статины

Обоснованность использования статинов в терапии больных СД в настоящее время не вызывает сомнения. В то же время определенные сомнения и опасения вызывает необходимость применения этого класса препаратов у пациентов с НТГ. Следует отметить, что в 1990-е годы к числу дополнительных положительных (или плейотропных) эффектов относили возможность предупреждения развития СД. Такая точка зрения подтверждалась результатами некоторых РКИ. Так, в крупном исследовании WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study) показано снижение риска развития СД на 30%, которое исследователи объяснили положительным влиянием снижения уровня ТГ и противовоспалительными эффектами правастатина [13]. Однако после публикации в 2010 г. анализа исследования JUPITER (An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), а следом за ним целого ряда обзоров и метаанализов, посвященных выявлению новых случаев СД у больных, леченных высокими дозами статинов, представления о влиянии статинов на углеводный обмен изменились [14]. Так, в исследовании JUPITER, показавшем значительное снижение ССР при назначении статинов для первичной профилактики, у 3% пациентов, принимавших 20 мг розувастатина в течение 3 лет, зарегистрированы новые случаи СД. В группе плацебо частота развития СД составила 2,4%, разница статисти-

чески достоверна [15]. Метаанализ 13 РКИ, в которые включены 91 140 пациентов, продемонстрировал повышение риска развития СД примерно на уровне 9%, т.е. 12,23 новых случая на 1 тыс. пациентов, леченных статинами, в год. Частота развития СД у больных, не принимавших статины, составила 11,25 случая на 1 тыс. пациентов за год [16]. Другой метаанализ, в который включены данные 5 РКИ (около 40 тыс. пациентов), показал, что риск развития СД у больных с хронической ИБС и недавво перенесших острый коронарный синдром, получающих терапию статинами, составляет примерно 12% [17]. Причем достоверное ухудшение гликемического контроля, хотя и очень небольшое – повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в среднем на 0,14% у больных СД на фоне применения всего лишь 10 мг аторвастатина отмечено даже по результатам исследования CARDS, продемонстрировавшего значительное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10]. Опубликованное несколько лет назад крупномасштабное исследование, включающее 1 235 671 участника, показало повышение риска возникновения СД на 18% у лиц, получавших статины, по сравнению с теми, кто статины не принимал [18].

Серьезный анализ влияния терапии статинами на риск развития СД в азиатской популяции предпринят группой исследователей с использованием электронной базы данных госпиталя Guro Корейского университета в Сеуле. В исследование включены 10 994 пациента без СД, из них 2 324 человека принимали статины. В течение 3 лет наблюдения новые случаи СД почти в 2 раза чаще зарегистрированы у больных, принимавших статины (отношение рисков – ОР 1,99; 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,92; *p*<0,001). В этой когорте значительно реже, по сравнению с теми, кто статины не принимал, регистрировались сердечно-сосудистые события (ОР 0,40; 95% ДИ 0,19–0,85; *p*<0,001) [19]. Также достоверное повышение уровня HbA_{1c} в среднем на 20% зарегистрировано при выполнении ретроспективного анализа 1060 историй болезни пациентов с артериальной




ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
 ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



Рег. Уд.: ЛП-002855
 от 09.02.2015



ЛИВАЗО обеспечивает:

-  снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%¹
-  минимальный риск лекарственных взаимодействий²
-  низкий риск возникновения НЯ, в т.ч. СД 2 типа³⁻⁷

*НЯ – нежелательные явления

1. Taguchi I et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018;137:1997–2009 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin. Lipidol.* 2012; 7 (3 Suppl.1): 3-9; 3. Choi JY et al. *Am J Cardiol.* 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017; 4. Bocchi C, Cicero AFG. *Clin Lipidol.* 2012;7(suppl.1):11-16; 5. Yoshida S. *ProgMed.* 2007;27:1189; 6. Kawai Y et al. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:283-97; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Торговое наименование: Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питавастатин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевание печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** нарушение сна (бессонница), головная боль, запор, диарея, диспепсия, тошнота, миалгия, артралгия. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плошадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др.** - см. инструкцию по применению, ЛП-002855.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению
Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
 Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

гипертензией, после инициации терапии статинами (причем в 97,8% случаев пациенты принимали симва-статин 10 или 20 мг), в отделении врачей общей практики Малайского университета. Было отмечено, этот показатель повышался независимо от того, имелись ли у пациентов исходные нарушения углеводного обмена [20]. Необходимо отметить, что первое упоминание в литературе случая негативного влияния терапии статином на показатели углеводного обмена можно обнаружить в базе данных PubMed за 1999 г. Ссылка на публикацию на китайском языке содержит лишь абстракт этого сообщения, в котором приводятся данные анализа влияния терапии ловастатином в дозе 20 мг на уровни глюкозы и инсулина натощак и в течение 2 ч после приема пищи у 30 больных со смешанной ДЛП (Ibв типа). Специалисты госпиталя в Чэнду (Сычуань, Китай) сообщают о достоверном и статистически значимом повышении этих показателей и рекомендуют ограничить потребление углеводов пациентам с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, получающим терапию ловастатином [21].

Механизмы диабетогенного действия статинов

Предполагается несколько возможных механизмов развития и поддержания гипергликемии на фоне терапии статинами. Считается, что реализация эффектов статинов может осуществляться как на уровне β -клеток поджелудочной железы, т.е. нарушения синтеза и секреции инсулина, так и за счет развития инсулинорезистентности [22]. Схематически диабетогенное действие статинов и факторы, на него влияющие, представлены на рисунке [23].

Статины способны влиять на гликемический контроль за счет уменьшения синтеза промежуточных метаболитов мевалоновой кислоты, таких как изопреноиды, фарнезилпирофосфат, геранилгеранилпирофосфат и Ко Q10 или убихинон. Угнетающее действие статинов на белок-переносчик глюкозы GLUT-2 замедляет поступление глюкозы в β -клетки поджелудочной железы, что вызывает, как следствие, снижение секреции инсулина. Избыточное поступление в β -клетки ЛПНП также угнетает активность глюкокиназы, участвующей в фосфорелировании глюкозы. Уменьшение выработки АТФ вследствие недостатка Ко Q10 может привести к нарушению работы АТФ-зависимых калиевых каналов, глюкозозависимого увеличения содержания внутриклеточного кальция и снижению секреции инсулина путем экзоцитоза. Нарушение синтеза изопреноидов приводит к уменьшению экспрессии GLUT-4 и снижению поступления глюкозы в адипоциты, где она превращается в жирные кислоты и хранится в виде ТГ. Кроме того, активация белка NLRP3 приводит к снижению активности фермента АКТ, участвующего в окислительном фосфорелировании. Как следствие – формируется инсулинорезистентность внепеченочных клеток, преимущественно адипоцитов [22, 23].

Естественно, основным риск-фактором повышенного риска развития СД на фоне терапии статинами является наличие у пациента метаболических предрасполагающих факторов: ожирения, смешанной ДЛП и НТГ. По сути можно говорить о том, что диабет у лиц, имеющих НТГ, переходит из скрытой формы в явную. Кроме того, этот риск закономерно повышается при использовании более высоких доз статинов и зависит от длительности терапии, а также возраста пациента.

Все ли статины одинаково влияют на углеводный обмен?

Несмотря на то, что большинство исследователей полагают, что диабетогенное действие статинов является класс-эффектом, вопрос о том, одинаков ли риск развития СД при использовании различных статинов, не может считаться окончательно решенным. В нескольких популяционных исследованиях и мета-анализах приводятся различные данные о регистрации новых случаев СД у больных, получавших те или иные статины [24, 25]. В 2016 г. группа индийских исследователей выполнила систематический обзор литературы с целью помочь клиницистам в принятии информированного решения в отношении выбора лечения. Авторы провели поиск информации в базах данных Embase, Cochrane и PubMed, опубликованных в период с августа 2010 г. по июнь 2014 г., а также мета-анализы более ранних исследований. Всего в обзор включены 29 РКИ, в которые рандомизированы 163 039 участников, среди них у 141 863 не имелось СД на момент включения в исследование. Прямой мета-анализ показал, что статины как класс достоверно увеличивали вероятность развития СД на 12% (отношение шансов – ОШ 1,12; 95% ДИ 1,05–1,21; $p=0,002$; 18 РКИ). Аторвастатин в дозировке 80 мг ассоциировался с самым высоким риском развития СД (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14–1,57), за которым следовал розувастатин (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02–1,35). ОШ (95% ДИ) для симва-статина 80 мг, симва-статина в меньших дозах, аторва-статина, правастатина, лова-статина и питава-статина – 1,21 (0,99–1,49), 1,13 (0,99–1,29), 1,13 (0,94–1,34), 1,04 (0,93–1,16), 0,98 (0,69–1,38) и 0,74 (0,31–1,77) соответственно. Иными словами, риск развития СД минимален при использовании права- и лова-статина, а применение питава-статина ассоциировано, скорее, с предупреждением развития СД [26]. Группа южнокорейских исследователей представила в 2015 г. результаты ретроспективного анализа данных 3680 пациентов без СД или НТГ, которым назначены статины. Так, СД регистрировался при использовании аторва-статина в 68 (5,1%) случаях из 1327, розувастатина – в 77 (6,5%) из 1191, симва-статина – в 11 (3,4%) из 326, правастатина – в 12 (5,8%) из 298 и питава-статина – в 49 (7,8%) из 628 [27]. Что касается питава-статина, такой результат не подтверждается ни в одном другом клиническом исследовании. И, вероятно, получен в связи с очень небольшим количеством наблюдений. В коротком обзоре М. Kostapanos и соавт. высказывается предположение о том, что частота возникновения новых случаев СД различна в зависимости от типа статинов, а именно: липофильные статины симва-статин и аторва-статин нарушают секрецию инсулина в большей степени по сравнению с гидрофильными статинами [28], хотя такая точка зрения в настоящее время не поддерживается большинством исследователей. Небольшое клиническое исследование, проведенное в Южной Корее у 53 больных с артериальной гипертензией, показало, что при использовании в терапии у 27 пациентов розувастатина в дозе 20 мг достоверных изменений уровня HbA_{1c} , глюкозы и инсулина за 8 нед наблюдения не получено. Группы активного лечения и контроля достоверно не различались по индексам инсулинорезистентности и изменению уровня адипонектина [29]. Однако в 2017 г. в 2 центрах в Японии выполнено проспективное открытое интервенционное исследование, в котором ряд клинических параметров проанализированы у 45 пациентов исходно и через 24 нед после перехода с других статинов на розувастатин в дозе 5 мг/сут. Наряду с достоверным снижением уровня ХС ЛПНП отмечено значимое повышение уровня HbA_{1c} .

наиболее отчетливое у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы натощак [30]. В более ранних публикациях, представивших данные экспериментальных и клинических исследований, правастатин показал благоприятное влияние на метаболизм глюкозы в отличие от аторвастатина [31, 32].

В 2014 г. в журнале *Atherosclerosis Supplements* опубликована статья N. Sattar и соавт., в которой представлены результаты РКИ различных статинов в отношении влияния на углеводный обмен (см. таблицу). Согласно приведенным данным наиболее благоприятное действие оказывает питавастатин, не ухудшая, а в ряде случаев даже улучшая гликемический контроль [33].

Интересное ретроспективное когортное исследование с использованием электронных баз данных, касающееся риска развития СД у пациентов азиатской расы на фоне применения различных статинов, выполнено группой южнокорейских исследователей. Исследуемая когорта состояла из 8265 пациентов, получавших аторва-, флува-, питава-, розува- и симвастатин, и 33 060 сопоставимых пациентов, не принимавших статины, в период с января 1996 г. по январь 2009 г. Риск развития новых случаев СД (ОШ) на фоне терапии статинами составил 1,872 (95% ДИ 1,432–2,445). Более высокий риск ассоциировался с мужским полом (ОШ 1,944, 95% ДИ 1,497–2,523), исходным уровнем глюкозы в мг/дл (ОШ 1,014, 95% ДИ 1,013–1,016), наличием артериальной гипертензии (ОШ 2,232; 95% ДИ 1,515–3,288) и применением тиазидных диуретиков (ОШ 1,337, 95% ДИ 1,081–1,655). Риск снижался на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (ОШ 0,774, 95% ДИ 0,668–0,897). Хотя достоверных различий в воздействии разных статинов авторы не зарегистрировали, наибольшая частота регистрации новых случаев СД отмечена при использовании аторвастатина – 4,196 на 1 тыс. пациенто-лет, минимальный риск зафиксирован у лиц, принимавших питава-статин, – 1,321 на 1 тыс. пациенто-лет [34].

Влияние питавастатина на обмен глюкозы и риск развития СД

В последние годы появилось большое количество публикаций, в которых изучается влияние питавастатина на показатели углеводного обмена и анализируется частота развития новых случаев СД при использовании этого препарата, в том числе в сравнении с другими статинами. Еще в 2009 г. K. Yokote и Y. Saito опубликовали субанализ проспективного сравнительного исследования The Collaborative Study on Hypercholesterolemia Drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis Prevention (CHIBA Study), в котором оценивали влияние терапии аторвастатином и питавастатином на показатели гликемического контроля у больных СД 2-го типа в Японии. Количество наблюдений было очень небольшим: всего 23 пациента получали питавастатин, 22 – аторвастатин из общего числа больных СД. При этом после 12 нед терапии аторвастатином уровень HbA_{1c} и гликозилированного альбумина достоверно повысился, также выше стали уровни глюкозы натощак и инсулина (статистически недостоверно). Терапия питавастатином такими эффектами не сопровождалась, отмечена тенденция к снижению всех анализируемых показателей гликемии и инсулина, но статистически недостоверная. Авторы делают осторожный вывод о том, что более благоприятные эффекты питавастатина в

отношении показателей гликемического контроля требуют дальнейшего изучения и проведения более крупных клинических исследований [35]. В дальнейшем отсутствие неблагоприятного влияния терапии питавастатином на показатели углеводного обмена на азиатской популяции пациентов продемонстрировано в исследованиях The Japanese long-term prospective post-marketing surveillance LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study, в которое включены 19 925 пациентов, и The JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) Study. Важно отметить, что питавастатин в этих исследованиях не уступал аторвастатину по гиполипидемическому действию, снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и благоприятному влиянию на атерому [36, 37].

Отсутствие негативного влияния питавастатина на инсулинорезистентность подтверждено также при использовании препарата у больных СД 2-го типа. Так, в исследовании H. Daido и соавт. (2014 г.) приводятся результаты лечения 86 пациентов с СД 2-го типа, получавших питавастатин в дозе 2 г/сут в течение 12 мес. Авторы не зарегистрировали повышения индекса инсулинорезистентности HOMA, а у пациентов с избыточной массой тела даже зафиксировано снижение уровня глюкозы натощак [38]. Также достоверное снижение гликемии отмечено у 28 пациентов с СД 2-го типа и гиперхолестеринемией (ГХС) в небольшом исследовании с перекрестным дизайном, в котором сравнивалось влияние аторвастатина и питавастатина на липидный профиль и углеводные параметры в течение 12 нед лечения каждым препаратом. При сопоставимом гиполипидемическом действии 1 мг питавастатина и 10 мг аторвастатина первый способствовал также снижению уровня глюкозы и HbA_{1c} [39].

В 2015 г. коллектив авторов под руководством K. Ray провел на веб-сайтах Medline, Cochrane, Embase и регистров РКИ поиск информации по исследованиям питавастатина, выполненным до ноября 2014 г. В анализ включены 15 плацебо-контролируемых РКИ длительностью 12 нед и более, в которых участвовали пациенты без СД (выборка составила около 1600 человеко-лет). Достоверных различий, ассоциированных с приемом питавастатина (по сравнению с плацебо), не наблюдалось ни по уровню глюкозы натощак и HbA_{1c}, ни по регистрации новых случаев СД. Авторы делают вывод о том, что по результатам проведенного метаанализа питавастатин не оказывал отрицательного влияния на метаболизм глюкозы или развитие диабета по сравнению с плацебо или другими статинами [40]. Подробный сравнительный анализ влияния питавастатина на уровень липидов, а также показатели углеводного обмена в сравнении с другими статинами выполнен группой японских исследователей. Авторы подробно анализируют ряд уже выполненных исследований питавастатина, а также анонсируют сравнительное рандомизированное исследование по профилактике диабета с помощью питавастатина 1–2 мг/сут у пациентов с НТГ The Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT) study, в котором изучалось профилактическое воздействие питавастатина плюс изменение образа жизни на развитие СД 2-го типа у японских пациентов с НТГ [41]. Результаты исследования The J-PREDICT доложены в 2013 г. на конгрессе EASD (European Association for the Study of Diabetes) в Барселоне. В исследование включены 1269 пациентов с НТГ, которых

рандомизировали в группу питавастатина (модификация образа жизни и питавастатин 1–2 мг/сут) или контрольную группу (только изменение образа жизни). Каждые 6 мес помимо стандартных лабораторных исследований всем участникам выполнялся пероральный тест на толерантность к углеводам. Результаты исследования оказались впечатляющими: в основной и контрольной группах зарегистрировано 163 и 186 новых случаев СД на 1 тыс. пациенто-лет соответственно. ОР прогрессирования нарушений углеводного обмена от НТГ к СД в группе питавастатина составило 0,82 (95% ДИ 0,68–0,99; $p=0,041$). Дополнительно проведен анализ после стратификации по другим факторам ССР. Ни в одном из субанализов не показано ускорения развития СД на фоне терапии питавастатином в сравнении с пациентами контрольной группы. Авторы делают обоснованный вывод о том, что питавастатин в комбинации с модификацией образа жизни ассоциирован с более низким уровнем заболеваемости диабетом, чем только изменение образа жизни у японских пациентов с НТГ [42].

Благоприятные эффекты питавастатина в отношении показателей углеводного обмена связывают с позитивным влиянием на уровень ХС ЛПВП, активность СЕТР, снижением оксидативного стресса, повышением уровня адипонектина [43–45]. Так, в 2013 г. опубликовали результаты исследования The COMPACT-CAD study. 129 пациентов с ИБС, ГХС и гипоальфахолестеринемией, получавших либо питавастатин в дозе 2–4 мг/сут, либо аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут. После 30 мес наблюдения установлено, что положительное влияние лечения питавастатином на уровень ХС ЛПВП достоверно выше, этот показатель повышался на $20,1\pm 25,7\%$, в группе аторвастатина – только на $6,3\pm 19,8\%$ ($p=0,01$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении аполипопротеина-А1. Лечение питавастатином, но не аторвастатином привело также к значительному повышению уровня адипонектина. При этом ни один из статинов не оказывал существенного влияния на уровень HbA_{1c} [46].

Интересно, что практически тот же коллектив авторов, который в 2015 г. опубликовал данные о более высоком риске развития СД в группе больных, принимавших питавастатин, в 2019 г. представили результаты экспериментального исследования на адипоцитах мышцей, показавшего более низкий диабетогенный потенциал питавастатина, чем розувастатина. Авторы считают, что более благоприятное влияние питавастатина на метаболизм глюкозы обусловлено некоторым ослаблением инсулиновой сигнализации в адипоцитах за счет влияния на фосфорилирование протеинкиназы В и эффекты GLUT-4 [47]. Очень важный эффект питавастатина в отношении почечной функции получен в эксперименте на культуре подоцитов, когда негативное влияние высокой концентрации глюкозы, приводившее к их гибели, нивелировано инкубацией клеток с питавастатином за счет позитивного действия на целый ряд внутриклеточных белков. Таким образом, осуществляются ренопротективные свойства статинов, в частности питавастатина [48]. Для оценки влияния питавастатина на почечную функцию выполнен субанализ базы данных исследования The LIVES, крупномасштабного долгосрочного (104 нед) проспективного постмаркетингового наблюдения за пациентами с ГХС, получавшими питавастатин. В этот субанализ включены результаты лечения 958 пациентов со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (ме-

нее 60 мл/мин/1,73 м²). Значительное увеличение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 5,4 мл/мин/1,73 м² наблюдалось после 104 нед лечения питавастатином ($p<0,001$). Предполагается, что питавастатин проявляет ренопротекторные эффекты в отношении диабетической нефропатии, подавляя экспрессию ангиотензинпревращающего фермента и продукцию альдостерона [49].

Эти исследования в очередной раз подтверждают необходимость применения статинов в качестве базовой терапии пациентов с СД с целью снижения ССР, также риска развития и прогрессирования осложненной СД. И препаратом первого выбора, особенно в группах пациентов с риском развития СД 2-го типа, является питавастатин.

Как предотвратить развитие СД у больных, получающих терапию статинами?

Поскольку риск развития СД у больных, получающих терапию статинами, в значительной мере predetermined не столько конкретным препаратом и используемыми дозами, но прежде всего исходными характеристиками самого пациента, а именно – наличием факторов риска СД, хотелось бы подчеркнуть необходимость коррекции этих факторов с целью предотвращения прогрессирования нарушений углеводного обмена. Весьма показательными в этом отношении могут быть данные многолетнего наблюдения исследователей из Cooper Clinic, Dallas, USA. С 15 декабря 1998 г. по 18 декабря 2013 г. 6519 здоровым мужчинам и 2334 женщинам проведены по 2 профилактических медицинских осмотра, которые включали измерение уровня физической подготовки, анализ наличия факторов риска развития СД и регистрацию новых случаев диабета. В числе прочих факторов учтен также факт приема статинов. В ходе исследования зафиксировано 93 новых случая развития СД в среднем за 3 года наблюдения. Факторный анализ показал, что повышенные шансы развития СД при применении статинов наблюдались у пациентов с исходно нарушенной толерантностью к углеводам натощак (ОШ 2,15, 95% ДИ 1,26–3,67), но не среди лиц с нормальным уровнем глюкозы (ОШ 1,85, 95% ДИ 0,76–4,52). Кардиотренировки ослабляли, но полностью не устраняли повышенный риск развития СД при применении статинов. При этом повышение степени тренированности обратно связано с развитием СД независимо от того, лечился пациент статинами или нет [50].

Как показал анализ исследований TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) и SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), независимыми предикторами развития СД 2-го типа в каждом из 3 исследований были исходные уровни глюкозы крови натощак, индекс массы тела, артериальная гипертензия и содержание ТГ в сыворотке крови натощак [51]. Известно, что малоподвижный образ жизни способствует избыточной массе тела, ожирению и повышенному кардиометаболическому риску. В большой обзорной статье, посвященной проблеме липидных и углеводных нарушений у больных с избыточной массой тела и ожирением, D. LeRoith (2007 г.) приводит впечатляющие статистические данные, касающиеся увеличения распространенности ожирения и нарушений углеводного обмена. Автор делает обоснованный вывод о том, что избыточная масса тела и ожирение могут привести к нарушению обмена веществ, развитию инсулинорезистентности, СД, нарушениям липидно-

Исследования, в которых сравнивались диабетогенные эффекты статинов [33]				
Статин	Характеристики пациентов	Дизайн исследования	Средняя продолжительность	Результаты
Розувастатин 10 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,11, 95% ДИ 0,81–1,52)
Розувастатин 10–40 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,18, 95% ДИ 1,10–1,26)
Розувастатин 10–40 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,42, 95% ДИ 1,33–1,52)
Симвастатин 10–80 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,10, 95% ДИ 1,04–1,17)
Симвастатин 10–80 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,14, 95% ДИ 1,06–1,23)
Аторвастатин 10 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Незначительное повышение риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,75–1,46)
Аторвастатин 10–80 мг	Первичная/вторичная профилактика, возраст 66 лет и старше	Популяционное когортное исследование (n=471 250)	14 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с правастатином (ОР 1,22, 95% ДИ 1,15–1,29)
Аторвастатин 10–80 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Повышение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 1,25, 95% ДИ 1,21–1,28)
Правастатин 10–40 мг	Смешанная группа	Метаанализ (n=113 394)	Более 1 года	Снижение риска СД 2-го типа в сравнении с отсутствием статина (ОР 0,90, 95% ДИ 0,71–1,35)
Правастатин 10–40 мг	Первичная профилактика	Ретроспективное когортное исследование (n=239 628)	6 лет	Нет риска СД 2-го типа в сравнении с плацебо (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,98–1,06)
Питавастатин 1–2 мг	Японские пациенты с НТГ	Ретроспективное рандомизированное исследование с открытым контролем (n=1269)	12 нед	Снижение риска СД 2-го типа в сравнении со здоровым образом жизни
Питавастатин 4 мг	Первичная ГХС/смешанная ДЛП ± метаболический синдром	Предварительный анализ безопасности рандомизированного двойного слепого исследования PREVAIL US, сравнение питавастатина (n=164) с правастатином (n=164)	12 нед	Нет клинически значимых изменений гликемии по сравнению с исходным уровнем для питавастатина или правастатина
Питавастатин 4 мг	Первичная ГХС/смешанная ДЛП+2 дополнительных фактора риска ССЗ и более	Проспективное исследование III фазы, сравнение питавастатина (n=111) с симвастатином (n=49)	56 нед	Питавастатин: отсутствие изменений уровня глюкозы натощак по сравнению с исходным уровнем на 12 или 56-й неделе Симвастатин: отсутствие изменений уровня глюкозы натощак через 12 нед; значительное увеличение – после 56 нед
Питавастатин 1–4 мг	Японские пациенты с СД 2-го типа	Субанализ (n=308) проспективного маркетингового наблюдательного исследования LIVES	104 нед	Достоверное ($p<0,001$) снижение на 0,28% уровня HbA _{1c} по сравнению с отсутствием лечения

го обмена и в конечном счете ССЗ. В то же время рациональная диета и физические упражнения могут эффективно способствовать снижению избыточной массы тела и предотвращать развитие связанных с ожирением заболеваний. Кроме того, клинические исследования показали, что чувствительность к инсулину можно улучшить с помощью сахароснижающих препаратов (метформин, акарбоза, тиазолидин-дионы) и средствами для лечения ожирения [52].

Ведущие эксперты European Atherosclerosis Society

(EAS) в опубликованном в 2014 г. документе по поводу применения статинов у пациентов из группы риска по развитию СД рекомендуют принимать решение о назначении статинов, взвешивая соотношение риска и выгоды. Очевидно, что польза от применения статинов у пациентов с повышенным ССР намного перевешивает имеющийся небольшой абсолютный риск развития СД 2-го типа. При этом, даже если у пациента развивается СД, то риски, связанные с ССЗ, гораздо больше, чем риски, связанные с СД. Прежде

чем начинать терапию статинами, врачи должны предварительно оценить всех пациентов на предмет риска развития СД, а также информировать об их рисках. У лиц с высоким риском развития СД 2-го типа, получающих статины, необходимо регулярно контролировать уровни глюкозы в крови или HbA_{1c}. Риск перехода от НТГ к СД может быть снижен за счет изменений образа жизни, а также использования сахароснижающей терапии преимущественно метформинном. Если у пациента развивается СД во время лечения статинами, терапию статинами следует продолжать и осуществлять лечение диабета в соответствии с соответствующими национальными руководствами [33]. Эта позиция нашла отражение в действующих рекомендациях ESC/EAS по лечению ДЛП 2019 г. и российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (VII пересмотр, 2020) [4, 5].

В заключение представленного обзора хотелось бы отметить основные важные положения, связанные с раскрытием темы использования статинов у пациентов с высоким риском развития СД.

1. Статины – обязательный компонент многофакторной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.
2. Польза применения статинов в качестве средства первичной и вторичной профилактики у пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска значительно превосходит риск выявления новых случаев СД.
3. Механизмы развития нарушений углеводного обмена на фоне липидснижающей терапии статинами сложны и пока еще недостаточно хорошо изучены. Вероятно, имеется различие по частоте развития СД у пациентов, принимающих разные статины.
4. Риск развития СД закономерно связан с имеющимися у пациента факторами риска заболевания и в большинстве случаев развивается у лиц с НТГ.
5. При необходимости назначения статинов у пациентов с высоким риском развития диабета или с НТГ предпочтительным является использование питавастатина с учетом его низкого диабетогенного потенциала и минимального риска лекарственных взаимодействий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition, 2019. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2019-atlas.html>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып., 2019. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144. [Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 9th Edition (revised). Diabetes Mellitus 2019; 22 (1S1): 1–144 (in Russian)]
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41 (2): 255–323.
4. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019; 290: 140–205.
5. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7–42. [Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and Dyslipidaemias 2020; 1 (38): 7–42 (in Russian)]
6. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes Diabetes Care 2002; 25 (3): 579–82.
7. Уразильдеева С.А., Малыгина О.Ф. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Мед. совет. 2016; 3: 48–53. [Urazildeeva SA, Malygina OF. Peculiarities of treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Med. Sovet. 2016; 3: 48–53 (in Russian)]
8. 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.
9. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006; 29 (7): 1478–85.
10. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). Diabetologia 2016; 59 (2): 299–306.
11. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome – serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). Circ J 2010; 74 (6): 1165–74.
12. Bays HE. Lowering low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Gen Med 2014; 7: 355–64.
13. Freeman DJ, 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; 103 (3): 357–62.
14. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. Cardiovasc Diabetol 2013; 12 (Suppl. 1): S3.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359 (21): 2195–207.
16. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. el. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735–42.
17. 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.
18. Zabaran NL, Williams D, Benneti K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. Br J Clin Pharmacol 2013; 75: 1118–24.
19. Rba SW, Choi BG, Seo HS et al. Impact of Statin Use on Development of New-Onset Diabetes Mellitus in Asian Population. Am J Cardiol 2016; 117 (3): 382–7.
20. Liew SM, Lee PY, Hanafi NS et al. Statins use is associated with poorer glycaemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes. Diabetol Metab Syndr 2014; 6: 53.
21. Chen X, Huang D, Huang M et al. [Effects of lovastatin on plasma lipid, plasma glucose and insulin metabolism of patients with type II B hyperlipemia]. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 1999; 30

- (4): 444–5: 454.
22. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–110.
 23. Sasaki J, Iwasbata M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (3): 123–9.
 24. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Brit Med J* 2013; 346: f2610.
 25. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111 (8): 1123–30.
 26. Thakker D, Nair S, Pagada A et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25 (10): 1131–49.
 27. Cho Y, Choe E, Lee YH et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism* 2015; 64 (4): 482–8.
 28. Kostapanos MS, Agouridis AP, Elisaf MS. Variable effects of statins on glucose homeostasis parameters and their diabetogenic role. *Diabetologia* 2015; 58 (8): 1960–1.
 29. Kim W, Hong MJ, Woo JS et al. Rosuvastatin does not affect fasting glucose, insulin resistance, or adiponectin in patients with mild to moderate hypertension. *Cheonnam Med J* 2013; 49 (1): 31–7.
 30. Kameda A, Nakamura A, Kondo Y et al. Effects of switching to low-dose rosuvastatin (5 mg/day) on glucose metabolism and lipid profiles in Japanese patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: a single-arm, prospective, interventional trial. *Diabetol Int* 2017; 8 (4): 383–91.
 31. Isbikawa M, Namiki A, Kubota T et al. Effect of pravastatin and atorvastatin on glucose metabolism in nondiabetic patients with hypercholesterolemia. *Intern Med* 2006; 45 (2): 51–5.
 32. Kanno H, Iwai M, Inaba S et al. Improvement of glucose intolerance by combination of pravastatin and olmesartan in type II diabetic KK-A (y) mice. *Hypertens Res* 2009; 32 (8): 706–11.
 33. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl* 2014; 15 (1): 1–15.
 34. Yoon D, Sheen SS, Lee S et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (46): e5429.
 35. Yokote K, Saito Y, CHIBA. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (3): 297–8.
 36. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12 (3): 285–8.
 37. Da Silva PM. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (2): 93–107.
 38. Daido H, Horikawa Y, Takeda J. The effects of pitavastatin on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106 (3): 531–7.
 39. Mita T, Nakayama S, Abe H et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig* 2013; 4 (3): 297–303.
 40. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Sesbasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241 (2): 409–18.
 41. Kawai Y, Sato-Isbida R, Motoyama A, Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 283–97.
 42. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Abstracts of 43th EASD Congress, Barcelona, 2013. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#resources/effect-of-pitavastatin-on-the-incidence-of-diabetes-in-japanese-individuals-with-impaired-glucose-tolerance>
 43. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol* 2016; 12 (4): 449–66.
 44. Shimada A, Kimura H, Oida K et al. Serum CETP status is independently associated with reduction rates in LDL-C in pitavastatin-treated diabetic patients and possible involvement of LXR in its association. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 57.
 45. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 2015; 16: 1–27.
 46. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013; 62 (2): 87–94.
 47. Cho Y, Lee H, Park HK et al. Differential Diabetogenic Effect of Pitavastatin and Rosuvastatin, in vitro and in vivo. *J Atheroscler Thromb* 2019. DOI: 10.5551/jat.50039
 48. Obigashi M, Kobara M, Takahashi T et al. Pitavastatin suppresses hyperglycaemia-induced podocyte injury via bone morphogenetic protein-7 preservation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017; 44 (3): 378–85.
 49. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Subanalysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (6): 601–9.
 50. Radford NB, DeFina LF, Barlow CT et al. Effect of fitness on incident diabetes from statin use in primary prevention. *Atherosclerosis* 2015; 239 (1): 43–9.
 51. 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.
 52. LeRoith D. Dyslipidemia and glucose dysregulation in overweight and obese patients. *Clin Cornerstone* 2007; 8 (3): 38–52.

Информация об авторе / Information about the author

Уразгильдеева Сорейя Асафовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. атеросклероза НКиОЦ «Кардиология» ФГБОУ ВО СПбГУ, рук. Центра клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная Речка», кардиолог-консультант Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». E-mail: docsau64@yandex.ru

Soreia A. Urazgildeeva – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, Center for Clinical Lipidology of the Center of heart medicine "Chernaya Rechka", Sokolov Clinical Hospital №122. E-mail: docsau64@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020