

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Л. М. ДОБОРДЖИНИДЗЕ, Н. А. ГРАЦИАНСКИЙ, 2001

УДК 616.379-008.64-06:616.153.915]-08

*Л. М. Доборджинидзе, Н. А. Грацианский***ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ: ЭФФЕКТ СТАТИНОВ**

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ, Москва

Диабет в течение длительного времени рассматривался только как нарушение углеводного обмена, а единственным предназначением инсулина считалось поддержание нормальной концентрации глюкозы в крови. Однако в настоящее время очевидно, что это заболевание сопровождается комплексным нарушением метаболизма не только углеводов, но и липидов и белков. Основные клинические проявления диабета — полиурия, полидипсия, полифагия — связаны с гипергликемией и гликозурией, но 2 главных осложнения сахарного диабета: атеросклеротическое повреждение крупных сосудов и кетоацидоз — это следствия нарушения липидного обмена и трудно ожидать, что контроль лишь за гипергликемией способен снизить повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

Диабет как фактор риска коронарной болезни сердца

Оба типа диабета ассоциируются с заметно повышенным риском коронарной болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических сосудов. По данным крупных эпидемиологических исследований, диабет — важный фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у женщин [13]. В Фремингемском исследовании при 20-летнем наблюдении абсолютный риск коронарной смерти при диабете был в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин, чем у лиц соответствующего пола без сахарного диабета [13]. Известно, что в больших группах населения распространенность ИБС среди женщин до наступления менопаузы ниже, чем среди мужчин соответствующего возраста. Диабет значительно уменьшает этот относительный защитный эффект принадлежности к женскому полу [13].

Болезни, обусловленные атеросклерозом у больных диабетом

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных диабетом типа 2 в 3 раза выше, чем населения в целом [2]. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в общую смертность взрослых больных диабетом составляет 75—80%, при этом 3/4 этих смертей приходится на ИБС, а остальные — на цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов [1]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает

больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых.

Частота острого инфаркта среди больных диабетом выше, чем среди лиц без диабета [24]. Размеры инфарктов у больных диабетом, как правило, больше и при них чаще развиваются осложнения — застойная сердечная недостаточность и кардиогенный шок, хуже отдаленный прогноз после хирургической коронарной реваскуляризации [18]. Смертность после инфаркта у больных диабетом существенно выше, чем у лиц без диабета. Показано, что после перенесения инфаркта миокарда 40—50% больных сахарным диабетом умирают в течение ближайших 5 лет [11, 25]. В исследовании TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation Study) смертность за 7 лет после острого инфаркта миокарда среди больных диабетом составила 79, 73 и 62% соответственно в группах леченных инсулином, принимавших гипогликемические препараты внутрь и использовавших только гипогликемическую диету, по сравнению с 46% у больных без диабета [10].

В исследовании, проведенном в Финляндии, выживаемость за 8 лет наблюдения у больных с диабетом без инфаркта миокарда была такой же, как у больных, перенесших инфаркт миокарда и не страдающих сахарным диабетом [11]. В связи с этим современные руководства рекомендуют вести борьбу с факторами риска у больных диабетом без ИБС столь же агрессивно, как и у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда [3].

Особенности факторов риска при диабете типов 1 и 2

У пациентов с диабетом типа 1 при хорошем контроле уровня глюкозы содержание липидов и артериальное давление долго остаются нормальными. Однако недостаточный контроль глюкозы и развитие нефропатии сопровождаются дислипидемией и артериальной гипертонией. В этом случае частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом типа 1 старше 30 лет достоверно выше, чем у лиц без диабета того же возраста [14]. В отличие от диабета типа 1 диабет типа 2 ассоциируется с более выраженными и глубокими нарушениями факторов риска, которые наличествуют уже на стадии нарушения толерантности к углеводам. У больных с диабетом типа 2 резистентность к инсулину часто сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией и ассоциируется с артериальной

Таблица 1

Особенности уровней липопротеинов плазмы крови в зависимости от типа диабета

Диабет	ЛПОНП	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Тип 1	↑	— или ↓	— или ↑
Тип 2	↑↑	↑	↓

гипертонией, атерогенной дислипидемией, гипертрофией левого желудочка и висцеральным типом распределения подкожной жировой клетчатки, а также с повышенным тромбогенным потенциалом в связи с ростом агрегации тромбоцитов и увеличением активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа. Такая совокупность (кластер) факторов риска, каждый из которых связан с повышенным риском ИБС, может существовать многие годы на этапе перехода нарушения толерантности к углеводам в фазу диабета типа 2. Это объясняет, почему многие больные ко времени установления диагноза диабета типа 2 уже имеют клинические проявления атеросклероза.

Наиболее важным с точки зрения прогноза фактором риска у больных диабетом является дислипидемия. Особенности липидного спектра плазмы крови у больных диабетом типов 1 и 2 представлено в табл. 1. Для диабета типа 2 характерна так называемая "липидная триада", или диабетическая дислипидемия: увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) фенотипа В при относительно невысоком значении ХС ЛПНП [8]. Показано, что у больных с диабетом типа 2 гипертриглицеридемия ассоциируется с двукратным, а низкий уровень ХС ЛПВП — с 4-кратным увеличением количества коронарных событий [14].

Роль инсулина в метаболизме липидов и липопротеинов

Метаболизм липидов, особенно в постпрандиальном состоянии (т. е. после приема пищи), во многом регулируется инсулином. Инсулин, секретруемый, когда продукты переваривания пищи попадают в кровоток, ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов — гормончувствительную липазу, которая гидролизует триглицериды, хранимые в жировой ткани, на глицерин и жирные кислоты. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени. Следовательно, в норме после приема пищи, когда поступление в кровь хиломикронов — богатых экзогенными триглицеридами липопротеинов повышено, инсулин подавляет высвобождение незатерифицированных (свободных) жирных кислот из жировой ткани и ЛПОНП из печени. Это ослабляет нагрузку на пути катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов, таких как липопротеинлипаза и апоЕ-рецепторы печени, предотвращая таким образом накопление в крови ремнантов хиломикронов и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП).

Одновременно инсулин стимулирует фермент липопротеинлипазу. Этот фермент локализован в сосудистом эндотелии тех тканей, у которых высока потребность в триглицеридах, либо для хранения про запас (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы), и гидролизует триглицериды в составе ЛПОНП и хиломикронов.

При диабете вследствие недостатка инсулина и(или) нарушения биологической реакции периферических тканей на инсулин (резистентность к инсулину) постпрандиальная регуляция липидов нарушена, высвобождение незатерифицированных жирных кислот из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен. Все это ведет к росту количества циркулирующих богатых триглицеридами ремнантных липопротеидных частиц, которые считаются особенно атерогенными. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды под воздействием белка, переносящего эфиры ХС [24].

У больных диабетом еще одним проявлением нарушения липидного и липопротеинового спектра крови является увеличение количества мелких, плотных ЛПНП фенотипа В, которые обладают повышенной атерогенностью. Частицы ЛПНП характеризуются ядром, состоящим из эфиров ХС, и апопротеином В, который располагается на поверхности частицы. Уровень апопротеина В — показатель количества частиц ЛПНП, причем содержание ХС в частицах ЛПНП может быть разным. Под влиянием белка, переносящего эфиры ХС, эфиры ХС из ЛПНП переносятся в ЛПОНП, триглицериды — в обратном направлении, а апопротеин В неизменно остается в составе частиц ЛПНП. При росте концентрации ЛПОНП время нахождения в кровотоке этих липопротеинов увеличивается, что ведет к более длительному воздействию белка, переносящего эфиры ХС, и активному переносу эфиров ХС из частиц ЛПНП в ЛПОНП в обмен на триглицериды. В результате частицы ЛПНП обедняются эфирами ХС и обогащаются триглицеридами. Последующий липолиз триглицеридов в составе частиц ЛПНП, обедненных эфирами ХС, в печени приводит к образованию мелких плотных ЛПНП (фенотип В).

Мелкие плотные частицы ЛПНП больше, чем крупные частицы ЛПНП (фенотип А), подвержены окислительной модификации и ферментативному гликозилированию, что замедляет их удаление из плазмы [6]. Кроме того, по имеющимся данным, мелкие плотные ЛПНП способствуют развитию дисфункции эндотелия. У больных диабетом гипергликемия способствует гликозилированию апопротеина В, что нарушает распознавание и связывание апопротеина В-содержащих ЛПНП с рецепторами печени и их удаление по более физиологическому рецепторзависимому пути. В результате гликозилированные ЛПНП захватываются через скавенджер-рецепторы (в переводе с англ. scavenger — мусорщик) макрофагов с последующим их

преобразованием в пенистые клетки и формированием атеросклеротической бляшки [8].

Поскольку при диабете преобладают мелкие плотные ЛПНП, которые обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Однако из-за повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных диабетом "коронарный" риск существенно выше. В исследовании Quebec Cardiovascular Study было показано, что преобладание в крови мелких плотных ЛПНП увеличивает риск возникновения ИБС в 6 раз [15].

Коррекция гипергликемии и развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета

Высокая частота ИБС среди больных сахарным диабетом ясно указывает на необходимость модификации риска для того, чтобы снизить главную причину их заболеваемости и смертности.

Ценные данные о влиянии строгого контроля за уровнем гликемии на микро- и макрососудистые осложнения диабета были получены в двух длительных исследованиях: DCCT и UKPDS.

В исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) оценивали частоту осложнений диабета у 1441 больного диабетом типа 1 в возрасте от 13 до 39 лет, рандомизированного к интенсивной терапии инсулином или к традиционному лечению. В среднем через 6,5 лет в группе интенсивной терапии инсулином медианный уровень HbA_{1c} составил 7,2% против 9,1% в группе обычной терапии, при этом достоверно снизились риск ретинопатии, микроальбуминурии и клинические проявления нейропатии. В группе интенсивной терапии инсулином концентрация ХС ЛПНП снизилась на 34%, общее количество всех макрососудистых осложнений (в том числе поражений периферических сосудов) — на 41%, что, однако, не было статистически значимым ($p = 0,06$). Интенсивная терапия инсулином сопровождалась трехкратным увеличением числа случаев тяжелой гипогликемии [7].

Другое исследование (UKPDS — The UK Prospective Diabetes Study) включало в себя 3867 больных с впервые выявленным диабетом типа 2 (медиана возраста 53 года) с уровнем глюкозы натощак 6,1—15 ммоль/л, которых лечили и наблюдали в течение 10 лет [29]. Сравнивали эффект интенсивного контроля уровня глюкозы препаратом сульфонилмочевины или инсулином и традиционного лечения гипогликемической диетой. За период наблюдения в группе активного вмешательства медианный уровень HbA_{1c} составил 7% против 7,9% в группе диетотерапии. Количество макрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля глюкозы достоверно снизилось на 25% ($p = 0,0099$), суммарный риск фатального или нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти — на 16%, что не было статистически значимым ($p = 0,052$). Частота инсультов и заболеваний периферических сосудов между группами не различалась. В группе интенсивного вмешательства отме-

чались существенный рост массы тела и увеличение числа эпизодов гипогликемии.

Результаты этих двух крупных клинических исследований указывают на то, что у больных диабетом типов 1 и 2 интенсивный контроль за уровнем глюкозы достоверно снижает риск макрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность.

Влияние гиполипидемических препаратов на прогноз жизни больных диабетом

Принципиальная возможность снижения риска кардиальных событий у лиц с высоким риском ИБС при уменьшении уровня общего ХС была продемонстрирована в ранних клинических исследованиях с применением различных гиполипидемических средств. Однако поскольку доступные в то время (до появления статинов) гиполипидемические препараты были способны снизить концентрацию ХС по сравнению с плацебо лишь на 5—15%, то и снижение риска коронарных событий было невысоким [17].

Появление нового класса гиполипидемических средств — ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), или статинов, позволило достичь намного большего эффекта в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Механизм действия статинов заключается в торможении активности ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС — фермента ГМГ-КоА-редуктазы, под влиянием которого ГМГ-КоА преобразуется в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина и ряда биологически активных веществ (изопреноидов). Снижение образования ХС в клетке способствует увеличению синтеза рецепторов к ЛПНП, что ведет к повышенному захвату и извлечению ЛПНП из кровотока с уменьшением количества этих частиц в крови и соответственно к снижению концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Эффективность статинов во вторичной и первичной профилактике ИБС и ее осложнений изучали в ряде крупных рандомизированных исследований, основные результаты некоторых из них представлены в табл. 2. Данные этих исследований показали, что в подгруппах пациентов с диабетом (по сравнению с пациентами без диабета) профилактическое действие статинов выражено даже в большей степени.

Скандинавское исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) — наиболее известное исследование по оценке влияния длительного терапии препаратом из группы статинов (симвастатином) на риск коронарных событий у больных ИБС. В него вошли 4444 больных с предшествующим инфарктом миокарда и(или) стенокардией с высоким уровнем липидов, которых лечили и наблюдали в течение 5 лет. В ретроспективно выделенной подгруппе больных сахарным диабетом ($n = 202$) применение симвастатина снизило риск основных коронарных событий (коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда) на 55% ($p = 0,002$), а у больных ИБС без сахарного диабета — на 32% ($p = 0,0001$) [23]. Когда результаты этого исследо-

Таблица 2

Влияние статинов на клинические конечные точки в основных исследованиях их эффективности у больных с диабетом и без него¹

Исследование	Препарат (тип вмешательства)	Конечные точки	Уменьшение риска, %	
			диабет	без диабета
CARE	Правастатин (вторичная профилактика ИБС)	Смерть от ИБС и инфаркта миокарда	25	23
4S	Симвастатин (вторичная профилактика ИБС)	Общая смертность	43	29
		Основные коронарные события	55	32
		Любые события, обусловленные атеросклерозом	37	26
AFCAPS/ TexCAPS	Ловастатин (первичная профилактика ИБС)	Смерти от ИБС, инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия	43	26
Post-CABG	Ловастатин (вторичная профилактика ИБС)	Сумма "атеросклеротических сердечно-сосудистых событий"	43	13

¹Hoogwef H. J. et al. Diabetes. — 1999. Vol. 48. — P. — 1789—1794.

вания были проанализированы с применением новых диагностических критериев Американской диабетической ассоциации, оказалось, что риск коронарных событий снизился на 42% ($p = 0,001$) у больных диабетом ($n = 251$) и на 38% ($p = 0,003$) у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам ($n = 343$) [12]. Таким образом, в 4S было получено первое, основанное на результатах многоцентрового рандомизированного исследования указание на то, что снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС [23]. Было продемонстрировано также, что абсолютная польза снижения уровня липидов и липопротеинов у диабетиков выше, чем у лиц без диабета.

Данные 4S были подтверждены в другом крупном длительном (5 лет) исследовании CARE (the Cholesterol and Recurrent Events), которое включало в себя 4159 больных, перенесших инфаркт миокарда. Критерии отбора больных были таковы, что больные в этом исследовании имели уровни липидов, близкие к тем, что наблюдаются у больных диабетом: не очень высокий уровень общего ХС (в среднем 209 мг/дл), умеренные значения ХС ЛПНП (115—174 мг/дл, в среднем 139 мг/дл), повышенное содержание триглицеридов и относительно низкий уровень ХС ЛПВП. У 976 больных диабетом (23% от общего количества включенных в исследование) при длительной терапии другим гиполипидемическим препаратом из группы статинов правастатином риск коронарных событий снизился на 25% ($p = 0,001$), у больных ИБС без диабета — на 23% ($p = 0,012$). Лечение правастатином сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличением уровня ХС ЛПВП независимо от наличия диабета [9, 25].

Если результаты 4S и CARE относятся к больным диабетом и ИБС, то в AFCAPS включали лиц

с нерезко повышенным уровнем ХС ЛПНП, у части из которых уже были признаки сахарного диабета. И в этом исследовании уменьшение числа осложнений атеросклероза (сумма случаев смерти от ИБС, инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии) было более выраженным у лиц с диабетом (–43% по сравнению с –26% у лиц без диабета). Таким образом, применение статина (ловастатина) оказалось эффективным и в первичной профилактике ИБС при диабете с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП.

Результаты обширных рандомизированных клинических исследований статинов, полученные в группах больных диабетом, привели к переосмыслению прогностической значимости уровней ЛПНП при диабете. Во всех исследованиях снижение уровня ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий в этой категории больных. Поскольку первичный эффект статинов — снижение количества частиц ЛПНП, то эти данные указывают на ЛПНП как на наиболее важные в патогенезе атеросклероза при сахарном диабете. Стало очевидным, что при диабете даже относительно невысокий уровень ХС ЛПНП оказывается достаточным для развития клинических осложнений атеросклероза и что снижение содержания ХС и ХС ЛПНП статинами снижает риск возникновения этих осложнений. Такое положение вещей нашло отражение в последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации, в которых первичной целью гиполипидемической терапии у больных диабетом провозглашается достижение уровня ХС ЛПНП ≤ 100 мг/дл, а коррекция концентрации ХС ЛПВП до уровня выше 35 мг/дл и триглицеридов менее 200 мг/дл рассматривается как вторичная задача (табл. 3 и 4) [3].

Крупные рандомизированные исследования позволяют рассматривать изучавшиеся в них статины (симвастатин, правастатин, ловастатин) как препараты выбора для гиполипидемической терапии во вторичной профилактике больных ИБС с диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам и в первичной профилактике ИБС при диабете. Однако нельзя не учитывать, что в эти исследования не включали лиц со значительным повышением уровня триглицеридов в крови. Поэтому их результаты не могут быть распространены на больных диабетом со смешанной гиперлипидемией. Естественно предполагать, что для нормализации спектра липидов у таких больных следует использовать гиполипидемические средства, влияющие на уровни как ХС ЛПНП, так и триглицеридов. К таким средствам относятся никотиновая кислота и фибраты.

Таблица 3

Целевые уровни липидов у больных диабетом

Липиды и липопротеины	Целевые уровни
ХС ЛПНП	$\leq 2,6$ ммоль/л (100 мг/л)
Триглицериды	$\leq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл)
ХС ЛПВП	$\geq 0,9$ ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин $\geq 1,2$ ммоль/л (45 мг/дл) у женщин

Согласно сложившимся представлениям, никотиновую кислоту нежелательно использовать у больных диабетом, так как данные различных исследований указывали на то, что при ее применении возможно увеличение резистентности к инсулину, постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии. Эти сдвиги у больных с нарушением толерантности к углеводам или предрасположенностью к диабету потенциально могут способствовать ускорению клинических проявлений диабета. Однако привлекательность никотиновой кислоты заключается в действии на уровень ХС ЛПВП, который она существенно повышает. Недавно появилось сообщение об относительной безопасности комбинации никотиновой кислоты с симвастином у больных диабетом с низким уровнем ХС ЛПВП и ее благоприятном действии на течение коронарного атеросклероза у этих больных по данным повторной коронарографии [10].

Благоприятные изменения спектра липидов при смешанной гипер- или дислипидемии вызывают фибраты; приемлем и профиль их безопасности. Однако влияние этих средств на уровни ХС ЛПНП значительно уступает статинам. Кроме того, представители этой группы взаимодействуют с антикоагулянтами (такими, как варфарин), они не показаны при почечной патологии (безофибрат увеличивает уровень креатинина), их следует применять с осторожностью при диабетической нефропатии с почечной недостаточностью из-за высокого риска миопатии. Фибраты могут вызвать парадоксальное увеличение уровня ХС у больных с желчнокаменной болезнью, которым они противопоказаны.

Другие гиполипидемические препараты — ионообменные смолы (секвестранты желчных кислот) — эффективно снижают концентрацию ХС в крови у больных с диабетом типа 2, но способны увеличить концентрацию триглицеридов, особенно при исходном их значении свыше 2,8 ммоль/л (250 мг/дл), и мало влияют на уровень ХС ЛПВП.

С другой стороны, уже сравнительно давно известно, что выраженное влияние на уровни триглицеридов, особенно повышенные, оказывают статины. Сначала такой эффект был описан у аторвастатина [5], позже выяснилось, что сходное действие присуще и высоким дозам других статинов [27].

Терапия статинами при диабете не ухудшает гликемический профиль, хорошо переносится больными, ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов, чем у других гиполипидемических препаратов. Доля больных, за год терапии прекративших прием гиполипидемических препаратов, составила 15% среди принимавших ловастатин, 37% — гемфиброзил (представитель группы фибратов), 41% — ионообменные смолы и 46% — никотиновую кислоту (ниацин) [4]. Монотерапия статинами позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 20—60%, триглицеридов в зависимости от исходных значений и применяемой дозы конкретного препарата на 10—45% и увеличить уровень ХС ЛПВП на 5—15%.

По данным исследования L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project), количество больных, достигших целевых уровней ЛПНП при монотерапии различными статинами в сопоставимых дозах, составля-

Таблица 4

Риск заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в зависимости от уровня ХС ЛПВП и триглицеридов¹

Риск	ХС ЛПВП		Триглицериды (мужчины и женщины)
	мужчины	женщины	
Высокий	< 0,9 ммоль/л (35 мг/дл)	< 1,2 ммоль/л (45 мг/дл)	≥ 4,59 ммоль/л (400 мг/дл)
Пограничный	0,9—1,29 ммоль/л (35—45 мг/дл)	1,2—1,49 ммоль/л (45—55 мг/дл)	2,3—4,59 ммоль/л (200—399 мг/дл)
Низкий	> 1,29 ммоль/л (> 45 мг/дл)	> 1,49 ммоль/л (> 55 мг/дл)	< 2,39 ммоль/л (< 200 мг/дл)

¹Data from American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with Diabetes (position statement) Diabetes Care 1999; 22 (suppl 1): S56—S59.

ет от 32% среди принимавших флувастатин, 36% — ловастатин, 39% — правастатин до 46% среди принимавших симвастатин [22]. Результаты исследования CAVEAT (Cerivastatin and Atorvastatin Verifying Effective Attenuation of Triglycerides) показали, что применение относительно новых, полностью синтетических статинов церивастатина и аторвастатина позволяет добиваться достижения целевых значений ХС ЛПНП у значительно большего числа больных [19]. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании у 342 больных с комбинированной дислипидемией (тип 2b по классификации Фредриксона) оценивали эффект 8-недельных курсов церивастатина в дозе 0,4 и 0,8 мг/сут и аторвастатина по 10 или 20 мг/сут в отношении достижения целевых значений ХС ЛПНП по критериям американской национальной холестеринобразовательной программы [20]. При приеме церивастатина в дозе 0,4 мг/сут и аторвастатина в дозе 10 мг/сут количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, составило 79 и 82% соответственно ($p = ns$). На фоне приема церивастатина в максимальной к настоящему времени дозе 0,8 мг/сут и аторвастатина в дозе 20 мг/сут целевых значений ХС ЛПНП достигли 95 и 83% больных ($p < 0,05$) соответственно [19].

Церивастатин относится к синтетическим статинам третьего поколения, это первый статин, действующий в дозах, составляющих 0,01 предыдущих статинов (микростатин). Стартовая доза препарата составляет 0,2—0,4 мг/сут. Показано, что церивастатин одновременно с ХС ЛПНП достаточно эффективно (до 36%) снижает концентрацию триглицеридов в зависимости от их исходного уровня, что особенно важно для коррекции дислипидемии при диабете [28]. В отличие от других статинов церивастатин можно сочетать с противогрибковыми препаратами, необходимость в которых часто возникает у больных диабетом, а также варфарином и дигоксином. Двойной путь метаболизма и двойной путь выведения позволяет не прерывать применение церивастатина при лечении эритромицином и применять его у больных с измененной функцией почек.

Данные о влиянии многолетнего приема церивастатина на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом предполагается получить в исследовании LDS (Lipids in Diabetes Study). Это проспективное, многоцентровое, двой-

ное слепое рандомизированное исследование, включающее в себя 5000 больных с диабетом типа 2 в возрасте 40–75 лет с уровнем ХС ЛПНП < 4,1 (155 мг/дл), триглицеридов < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Оно позволит выяснить, снижает ли гипополипидемическая терапия церивастатином в суточной дозе 0,4 мг по сравнению с фенофибратом (200 мг/сут) сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных диабетом типа 2 без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования будут известны в 2005 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — Suppl. 2. — P. 106.
2. American Diabetes Association. *Diabetes 1996 Vital Statistics*. — Chicago, 1996. — P. 29.
3. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 1. — P. S56–S59.
4. Andrade S. E., Walker A. M., Gottlieb L. K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1125–1131.
5. Bakker-Arkema R. G., Davidson M. H., Goldstein R. J. et al. // *J. A. M. A.* — 1996. — Vol. 275. — P. 128–133.
6. Chapman M. J., Guerin M., Bruckert E. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — Suppl. A. — P. A24–A30.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
8. Erkelens D. W. // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — Suppl. H. — P. H27–H30.
9. Goldberg R. B., Mellies M. J., Sacks F. M. et al. // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2513–2519.
10. Gustafsson I., Hildebrandt P., Seibaeck et al. // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1937–1943.
11. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 229–234.
12. Haffner S. M., Alexander C. M., Cook T. J. et al. // *Arch. intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2661–2667.
13. Kannel W. B., McGee D. L. // *J. A. M. A.* — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
14. Krolewski A. S., Kosinski E. J., Warram J. H. et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 458–460.
15. Laakso M., Lehto S., Penttilä I., Pyörälä K. // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88, Pt 1. — P. 1421–1430.
16. Lamarche B., Lemieux I., Despres J. P. // *Diabet. Metab.* — 1999. — Vol. 25. — P. 199–211.
17. LaRosa J. C. // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 5C–9C.
18. Lehto S., Pyörälä K., Miettinen H. et al. // *J. Int. Med.* — 1994. — Vol. 236. — P. 291–297.
19. Ma P., Hegele R., Yale J. F., Shartz B. // *Br. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 780–786.
20. Morse J. B., Greg Brown, Xue-Qiao Zhao // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001.
21. National Cholesterol Education Program // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1333–1440.
22. Pearson T. A., Laurora I., Cho H., Kafonek S. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 459–467.
23. Pyörälä K., Pedersen T. R., Kjekshus J. et al. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 614–620.
24. Ritter L., Troelsen S., Beck-Nielsen H. // *Ibid.* — 1985. — Vol. 8. — P. 230–234.
25. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.
26. Sprafka J. M., Burke G. L., Folsom A. R. et al. // *Diabetes Care*. — 1991. — Vol. 14, N 7. — P. 537–543.
27. Stein E. A., Lane M., Laskarzewsky P. // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 66b–69b.
28. Stein E., Schopen U., Catagay M. // *Clin. Drug Invest.* — 1999. — Vol. 18, N 6. — P. 433–444.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.

Поступила 28.04.01

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© В. В. ШЕВЧУК, 2001

УДК 616.379-008.64:616.853]-036.1

В. В. Шевчук

СЛУЧАЙ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ЯВЛЕНИЯМИ ЭПИЛЕПСИИ

Кафедра профессиональных болезней, промышленной экологии и терапии (зав. — проф. Н. Н. Малютин) медико-профилактического факультета Пермской государственной медицинской академии

Несахарный диабет не относится к числу распространенных заболеваний, его частота составляет 0,5–0,7% от общего числа больных с эндокринной патологией [4]. По определению Ф. М. Эгарт [2], несахарный диабет — заболевание, характеризующееся мочеизнурением, повышением осмолярности плазмы, возбуждающим механизм жажды, и компенсаторным потреблением большого количества жидкости. Более точным представляется определение М. И. Балаболкина [1]: несахарный диабет — заболевание, вызванное отсутствием или снижением секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) или нечувствительностью к нему эпителия почечных канальцев. На основании этого выделяют гипоталамическую (центральную) и почечную (нефрогенную) формы болезни. Гипоталамический несахарный диабет обусловлен абсолютным дефицитом вазопрессина вследствие повреждения супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, а в ряде случаев и гипоталамо-гипофизарного тракта, по нервным волокнам которого нейросекрет перемещается в заднюю долю гипофиза [5]. Наибольшая вероятность возникновения несахарного диабета — при поражениях в области воронки гипофиза, где соединяются

нейросекреторные пути, идущие от ядер гипоталамуса [1]. Непосредственные причины возникновения заболевания весьма разнообразны: различные нейротропные инфекции, черепно-мозговые травмы, первичные и метастатические опухоли гипофиза и гипоталамуса, отягощенная наследственность; несахарный диабет может иметь аутоиммунное происхождение, выделяют также идиопатические формы. Как отмечает О. А. Мудрова [3], травматическое поражение гипоталамо-гипофизарной области с последующим снижением продукции антидиуретического гормона и развитием синдрома несахарного диабета — редкое осложнение острой черепно-мозговой травмы.

Под нашим наблюдением находился больной П., 34 лет, страдающий несахарным диабетом в течение 8 лет. На момент поступления в стационар предъявлял жалобы на полидипсию (до 15 л/сут), полиурию (суточный диурез равен количеству выпитой жидкости), поллакирию (частота мочеиспускания более 30 раз/сут), слабость, сухость во рту, головные боли, бессонницу, неустойчивость походки ("плохо идут ноги"), судорожные припадки с частотой 1–2 раза в месяц. Заболевание развивалось остро в 1989 г. после черепно-мозговой травмы. Был назначен