Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника[1]
А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач[1], Заслуженный врач России
И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор[2], Заслуженный врач России
Е. И. Дедов, д.м.н., проф., начальник[1]
А. В. Созыкин, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения

[1]Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва
[2]ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Choice of statin for patients with impaired carbohydrate metabolism

E. E. Averin, A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov, A. V. Sozykin
Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre Moscow, Russia

Статины в лечении дислипидемии являются краеугольным камнем в кардиоваскулярной профилактике [1, 2, 57, 58, 59, 60]. Для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и сахарным диабетом второго типа статины показали даже более значимые преимущества по предотвращению осложнений, чем у пациентов с таким же риском, но без диабета [3]. Кроме снижения уровня ХС ЛПНП статины обладают важными плеотропными эффектами, такими как улучшение эндотелиальной функции, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный эффект [18, 19, 20]. Это позволяет статинам показывать значимые клинические эффекты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Однако такой серьезный побочный эффект, как увеличение риска развития новых случаев сахарного диабета, заставляет искать баланс при применении статинов между их неоспоримой пользой и риском развития диабета.

Конкретизация выбора до отдельного лекарственного средства и даже до необходимой дозы представляется крайне актуальной, так как ряд исследований показали, что назначение статинов как класса в хаотичных дозах приводит к низкому значению достижений целевых уровней ХС ЛПНП и высокому остаточному риску возникновения сердечно-сосудистых катастроф [65, 66, 67, 68, 72, 73]. Важным аспектом является обучение врачей определению индивидуальных целевых значений, в том числе с учетом сопутствующих заболеваний [61, 62, 63, 64, 69, 71].

В реальной клинической практике врачи предпочитают использовать следующие дозировки статинов: аторвастатина — 10–20 мг, розувастатина — 5–10 мг, питавастатина — 2–4 мг. Это связано с тем, что врачи опасаются негативного влияния статинов на функцию печени, возникновения миопатии, миалгии, а особенно боятся увеличения риска развития новых случаев сахарного диабета. На основании данных Корейского

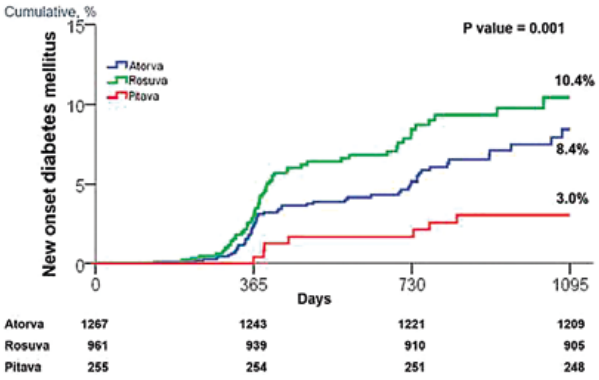

Рисунок 1 Частота развития новых случаев сахарного диабета в течение трех лет у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

регистра пациентов с острым инфарктом миокарда при длительности наблюдения три года и использовании этих доз статинов было выявлено, что питавастатин в 2,6 раза реже вызывает новые случаи сахарного диабета, чем аторвастатин ($p < 0,02$) и в 3,9 раза реже, чем розувастатин ($p < 0,0008$) [4] (рис. 1).

Следует отметить, что в этом исследовании повышенные риски развития новых случаев сахарного диабета имели пациенты с повышенными уровнями триглицеридов и глюкозы [4]. Питавастатин способен снижать не только уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и уровень триглицеридов (ТГ) [5]. В наших работах мы указывали на важность учета уровня триглицеридов, особенно у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [6, 7, 8]. Еще одним важным положительным свойством является способность питавастатина повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Дополнительными факторами, повышающими риск развития новых случаев сахарного диабета, являются

пожилой возраст, мужской пол, высокий исходный уровень глюкозы крови, наличие артериальной гипертензии и прием тиазидных диуретиков. Напротив, прием иАПФ или сартанов снижал риска развития новых случаев сахарного диабета [21]. Среди шести различных статинов аторвастатин имел самый высокий риск развития диабета, а питавастатин — самый низкий [21].

В ряде работ было показано эквивалентное снижение уровня ХС ЛПНП питавастатином и аторвастатином в сравнимых дозах. В отличие от аторвастатина питавастатин не влиял значимо на показатели углеводного обмена, что выгодно его отличает с точки зрения риска развития новых случаев сахарного диабета [9, 10].

Механизм воздействия статинов на углеводный обмен на сегодняшний день выяснен не до конца. Известно, что статины могут повышать уровень глюкозы крови и риски развития новых случаев сахарного диабета через повышение инсулинорезистентности и влияние на функцию бета-клеток [11]. Одним из возможных механизмов превосходства питавастатина над другими статинами по влиянию на обмен глюкозы может быть увеличение в плазме уровня адипонектина, который имеет обратную взаимосвязь с уровнем висцерального ожирения и инсулинорезистентностью [9, 12, 13, 14, 15]. Значительное повышение ХС ЛПВП и минимальное воздействие на коэнзим Q10 с помощью уникального фармакологического механизма могут благоприятно влиять на метаболизм глюкозы [26, 27, 28]. Длительное применение питавастатина не приводит к снижению его эффективности. Так, прием питавастатина на протяжении пяти лет приводил к увеличению концентрации ХС ЛПВП на 18 % [39].

Липофильные статины, такие как аторвастатин и симвастатин, могут снижать секрецию инсулина путем ингибирования каналов Ca^{2+} L-типа и экзоцитоза в бета-клетках поджелудочной железы [22]. Кроме того, они уменьшают экспрессию транспортера 4 глюкозы в адипоцитах и усугубляют чувствительность к инсулину [23, 24]. Снижение этими статинами концентрации коэнзима Q10 приводит к снижению притока Ca^{2+}, который влияет на секрецию инсулина, что в свою очередь приводит к аномальному метаболизму глюкозы [25].

Важным положительным эффектом питавастатина следует считать его возможность ингибировать адгезию и воспаление моноцитов, а также улучшать сердечную функцию и ремоделирование путем активации eNOS и снижения окислительного стресса [29, 30, 31, 32]. Активированная эндотелиальная NO-синтаза увеличивает (нормализует) выработку оксида азота, который обладает мощным сосудорасширяющим эффектом. Более 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 [43, 44, 45]. Можно заключить, что оксид азота препятствует атерогенезу.

При развитии СД у пациентов ухудшается эндотелийзависимая вазодилатация [46, 47]. При гипергликемии блокируется активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и значимо повышается продукция активных форм кислорода как эндотелия, так и в гладкомышечных клетках. В результате этого происходит снижение синтеза оксида азота [48].

Инсулинорезистентность может также приводить к снижению выработки оксида азота, а также к чрезмерному высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани [49]. Это в свою очередь через каскад реакций приводит к повышению выработки активных форм кислорода и снижению продукции оксида азота.

В современной клинической практике пациенты старше 45 лет имеют несколько заболеваний одновременно, что значительно увеличивает количество принимаемых лекарственных средств. По нашему опыту, пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом получает от 7 до 10 лекарственных средств. Если есть ревматологические, неврологические, гастроэнтерологические и другие заболевания, то список препаратов возрастает до 12–15. В связи с этим возникает острая необходимость учета риска межлекарственных взаимодействий.

Аторвастатин и симвастатин должны пройти метаболизм в цитохроме P450 CYP3A4 для оказания терапевтического эффекта. Через этот изохром метаболизируется большое количество не только сердечно-сосудистых препаратов, но и антибиотики, противовирусные и многие другие препараты.

В отличие от аторвастатина и симвастатина питавастатин не метаболизируется через цитохром P450 CYP3A4, а в небольшой степени метаболизируется через CYP2C9, который не имеет большого клинического значения. Фармакологическими преимуществами питавастатина являются высокая биодоступность, более длительный период действия и низкие риски межлекарственных взаимодействий [16, 17] по сравнению с вышеперечисленными статинами.

В экспериментальной работе Iqbal R. с соавт. [33] было показано, что у питавастатина присутствует дозозависимый эффект снижения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Чем больше была применяемая доза питавастатина, тем значительнее был эффект, что заметно помогает в улучшении кардиогемодинамики. Ишемия и некроз миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) являются основной причиной развития сердечной недостаточности, а активные формы кислорода (АФК) могут играть ключевую роль в инициации и прогрессировании ИБС [34, 35, 70]. Более того, АФК в стенке сосуда способствует образованию окисленного ХС ЛПНП, что является важным звеном патогенеза атеросклероза [36].

В организме человека глутатион является сильным антиоксидантным ферментом. В работе Iqbal R. с соавт. [33], как и в работах других авторов, было показано, что на фоне приема питавастатина происходит достоверное увеличение уровней супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона, которые усиливают антиоксидантный потенциал организма, особенно в тканях сердца [37, 38]. Таким образом, питавастатин прерывает каскад генерации свободных радикалов и перекисного окисления липидов, что предотвращает необратимое

повреждение мембран кардиомиоцитов [38]. Более того, питавастатин снижал уровень МВ фракции КФК при острых коронарных событиях [33], что говорит о сохранении целостности клеточной структуры кардиомиоцита и возможном уменьшении зоны некроза при коронарных катастрофах.

По сравнению с другими используемыми в настоящее время статинами питавастатин обладает наиболее высокой биодоступностью, равной более 60% по сравнению с розувастатином (20%) и аторвастатином (12%). Можно констатировать тот факт, что питавастатин является одним из самых быстрых статинов. Так, достижение максимальной концентрации в крови человека происходит уже через час после приема внутрь [39, 40].

Важной особенностью является то, что питавастатин можно принимать как утром, так и вечером, а также вне зависимости от приема пищи [41].

Через почки выводится только 2–3% питавастатина [40, 41]. Проведенные клинические исследования у пациентов с тяжелым нарушением функции почек на питавастатин не показали клинически значимых изменений как максимальной концентрации препарата в крови, так и площади под кривой «концентрация — время» [42]. Таким образом, применение питавастатина возможно у пациентов с нарушенной функцией почек. Из соображений безопасности у пациентов при тяжелом нарушении функции почек рекомендуемая доза питавастатина составляет 2 мг.

В июле 2018 года опубликована важная работа по сравнительному анализу воздействия 4 и 1 мг питавастатина в течение года на пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и установленными покрытыми стентами [50]. Первичной конечной точкой была нормализация неоинтимального объема. Прием 4 мг питавастатина пациентами в течение года привел к достоверно большему улучшению результата, чем прием 1 мг. Также наблюдалось достоверное улучшение потокзависимой вазодилатации при применении 4 мг питавастатина. В дополнение, 4 мг питавастатина достоверно улучшало показатели провосполительных цитокинов и липидного профиля. Следует отметить отличную переносимость терапии в обеих дозах. Из этого можно сделать вывод о том, что применение максимальной дозы питавастатина у пациентов с СД 2 и подвергнутых эндоваскулярным вмешательствам является не только безопасным, но и высокоэффективным средством для терапии этой категории больных.

Результаты проспективного мультицентрового рандомизированного с конечными точками исследования REAL–CAD [51], в которым приняли участие 13 054 пациента со стабильной ИБС, открыли новую эпоху применения питавастатина у пациентов высокого риска. Так как на данном этапе развития медицины неэтично оставлять пациентов с ИБС без лечения статинами, тем самым повышая у них риск неблагоприятных исходов и сосудистых катастроф, было принято решение сравнить конечные точки не с плацебо, а наименьшую дозу (1 мг) питавастатина и максимальную разрешенную к применению дозу (4 мг). Наблюдали за пациентами около пяти лет.

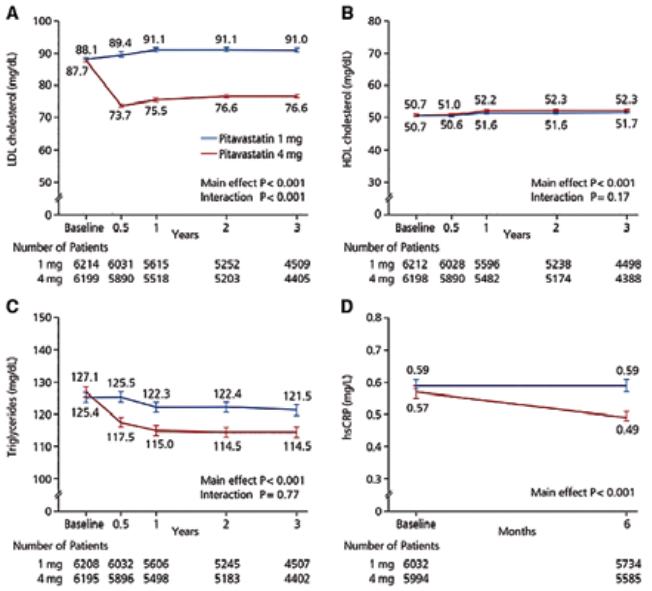

Рисунок 2 Дозозависимые изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов при приеме 1 или 4 мг питавастатина.

Первичной конечной точкой было количество кардиоваскулярных смертей, нефатальных инфарктов миокарда и ишемических инсультов или развитие нестабильной стенокардии, требующей экстренной госпитализации. Изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов приведены на рис. 2.

Как видно на рис. 3, и первичная, и вторичная конечные точки достоверно отличались. Достоверно реже у пациентов на 4 мг питавастатина отмечались случаи смерти от всех причин, реже развивались инфаркты миокарда, реже требовалась процедура реваскуляризации в течение пяти лет. При этом количество серьезных побочных эффектов и количество новых случаев сахарного диабета в группах не различалось. Таким образом, можно заключить, что применение питавастатина в дозе 4 мг достоверно снижает риски смерти от всех причин и кардиоваскулярных событий, при этом безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета. Это значимо отличает питавастатин от других статинов.

Не до конца выясненным был вопрос влияния статинов на гликемический контроль у пациентов с уже имеющимся СД 2. Обычно контролируются гликированный гемоглобин и (или) уровень тощаковой глюкозы. Вышедший летом 2018 года мета-анализ Cui J. Y. с соавт. [52] сформировал рейтинг статинов не только по влиянию на углеводный обмен у пациентов с СД 2, но и распределил их по интенсивности терапии. Оценка влияния на углеводный обмен основывалась на изменениях как гликированного гемоглобина, так и тощаковой глюкозы. Питавастатин, относящийся к умеренно интенсивной терапии, оказался на первом месте, т. е. он положительно влиял на углеводный обмен. На втором месте оказался розувастатин средней и высокой интенсивности, и на последнем месте — аторвастатин средней и высокой интенсивности. Таким образом, самое негативное влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2 оказывает аторвастатин.

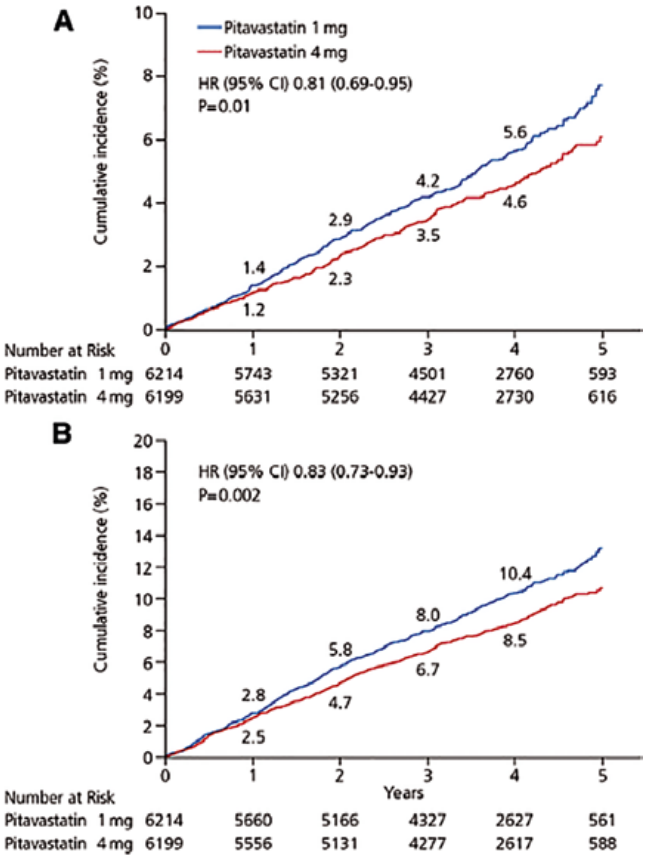

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для первичной (A) и вторичной (первичная + реваскуляризация) (B) конечных точек.

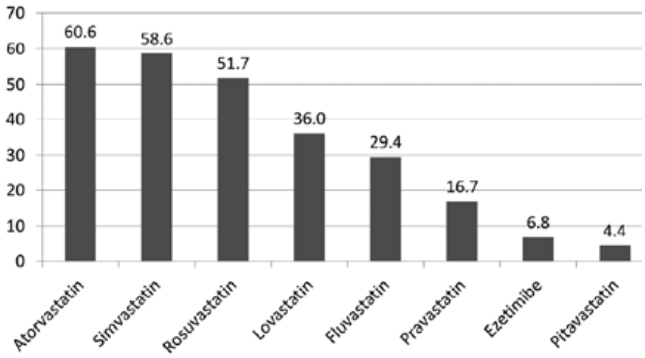

Рисунок 4. Консенсус по степени диабетогенности гиполипидемических средств.

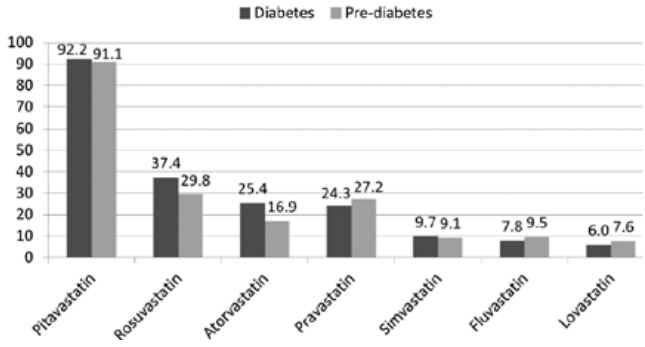

Рисунок 5. Консенсус ведущих европейских экспертов по выбору гиполипидемического средства у пациентов с преддиабетом или диабетом.

Если выразить эти данные в цифрах гликированного гемоглобина, то по сравнению с питавастатином аторвастатин средней интенсивности (10–40 мг) ухудшает углеводный обмен на 16 %, аторвастатин высокой интенсивности (80 мг) — на 77 %. Если опираться на тощаковую глюкозу, то по сравнению с питавастатином аторвастатин (10–40 мг) и розувастатин (10–20 мг) средней интенсивности ухудшают углеводный обмен на 65 %, аторвастатин высокой интенсивности (80 мг) — на 125 %. Более того, применение питавастатина по сравнению с плацебо улучшало показатели тощаковой глюкозы на 55 % [52].

Очень интересный опыт проведения междисциплинарного экспертного исследования по ведению дислипидемий у пациентов с отклонениями в метаболизме глюкозы был опубликован в 2016 году [53]. Были привлечены 497 ведущих европейских экспертов: 58,4 % врачей общей практики, 13,9 % терапевтов, 13,7 % эндокринологов, 7,0 % кардиологов и 7,0 % нефрологов. Специалисты этих специальностей наиболее часто принимают решение о проведении гиполипидемической терапии больных с нарушением обмена углеводов.

Из рис. 4 видно, что, по мнению подавляющего большинства междисциплинарной панели экспертов, аторвастатин может чаще всего вызывать нарушение углеводного обмена. В свою очередь, питавастатин является наиболее безопасным из всех наиболее часто используемых на данный момент гиполипидемических средств, включая эзетимиб, по риску развития нарушений углеводного обмена.

Более 90 % экспертов назвали питавастатин препаратом выбора у пациентов с преддиабетом или уже диагностированным диабетом (рис. 5). Такое единодушие европейских экспертов различных специальностей продиктовано не только их личным опытом, но и значимой доказательной базой.

В заключение своей работы авторы пишут о том, что выбор конкретного препарата должен опираться не только на возможности по снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, но и по его влиянию на снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ХС ЛПВП (остаточный сосудистый риск), характеристики пациента: возраст, расчет сердечно-сосудистого риска, множественные болезни и сопутствующие заболевания, множественные симптомы и риск взаимодействия лекарственных средств между собой, функцию почек и нарушение метаболизма глюкозы и потенциальную диабетогенность [53].

С появлением новейших методов визуализации, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), стало возможным увидеть и объективизировать происходящие процессы в сосудах в реальном времени. Опубликованное летом 2018 года исследование ESCORT [54] включило 53 пациентов с острым коронарным синдромом, не получавших ранее статины. Всем пациентам была выполнена ОКТ при поступлении и через 3 и 36 недель от исходного. 25 пациентов получили питавастатин 4 мг

в сутки сразу после проведения процедуры ОКТ (группа раннего назначения питавастатина), а 28 пациентов получили эту же дозу статина, но только через три недели после проведенной ОКТ (группа позднего назначения питавастатина).

При рассмотрении уровней ХС ЛПНП было выявлено достоверное снижение этого показателя через три недели от ОКС в группе раннего назначения питавастатина со 117до 63 мг/дл ($p < 0,001$) с последующим сохранением уровня до следующей точки в 36 недель. В группе позднего назначения питавастатина не было изменения уровня ХС ЛПНП в первые три недели, а к 36-й неделе произошло снижение со 118 до 76 мг/дл ($p < 0,001$).

По данным ОКТ минимальная толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в группе раннего назначения питавастатина увеличилась со 140 до 160 мкм ($p = 0,017$) к третьей неделе с последующем утолщением до 230 мкм к 36-й неделе ($p < 0,001$). В группе позднего назначения питавастатина толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки снизилась со 135 до 130 мкм ($p = 0,02$) к третьей неделе и достоверно увеличилась до 200 мкм к 36-й неделе ($p < 0,001$).

На рис. 6 мы можем видеть увеличение минимальной толщины покрышки атеросклеротической бляшки у пациента со 130 до 160 мкм к третьей неделе и до 370 мкм к 36-й неделе после ОКС.

При позднем назначении статинов (рис. 7) произошел бессимптомный разрыв покрышки бляшки, обнаруженный при контрольной визуализации через три недели.

По результатам этого исследования можно сделать следующие выводы: 1) назначение питавастатина в любое время от сердечно-сосудистой катастрофы значимо снижает уровень ХС ЛПНП; 2) отсутствие раннего назначения питавастина после ОКС увеличивает уязвимость атеросклеротической бляшки за счет снижения толщины ее фиброзной покрышки; 3) отсрочка в назначении питавастатина у пациентов с ОКС может увеличивать риски повторных сердечно-сосудистых катастроф; 4) питавастатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.

Продолжая тему ведения пациентов, подвергнутых чрезкожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), интересной представляется работа по прямому сравнению эффектов питавастатина и аторвастатина. Так, в работе

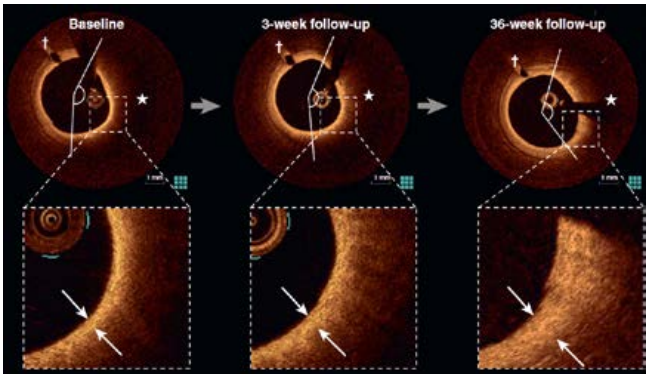

Рисунок 6. Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при раннем назначении питавастатина.

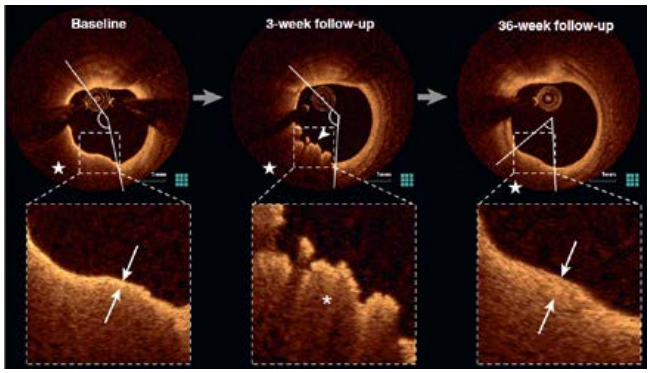

Рисунок 7. Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при позднем назначении питавастатина.

Wang Y. B. с соавт. [55] было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в течение полугода после выполнения ЧКВ на дозе питавастатина 4 мг и аторвастатина 20 мг было схожее достоверное снижение ХС ЛПНП. Разницы в группах питавастатина и аторвастатина по серьезным кардиоваскулярным событиям, таким как возврат стенокардии, повторные реваскуляризации, внезапная смерть и сердечная недостаточность, не было обнаружено.

Значительная разница была обнаружена по влиянию на метаболизм глюкозы в группе пациентов на аторвастатине и питавастатине (табл. 1) [55]. Так, по всем четырем маркерам улучшение метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ было зарегистрировано только в группе пациентов на питавастатине, что обусловило достоверно лучшие показатели всех маркеров по сравнению с группой на аторвастатине.

Таблица

Изменение в крови маркеров метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ

	Pitavastatin group (n = 65)		Atorvastatin group (n = 67)	
	Before PCI	6 months	Before PCI	6 months
FPG (mmol/L)	6,02 ± 0,84	5,78 ± 0,72$^{\#}$	5,99 ± 0,78	6,23 ± 0,92
IRI (pU/mL)	8,70 ± 5,32	7,56 ± 4,86$^{\#}$	8,68 ± 5,41	9,67 ± 6,15
HOMA-IR	2,30 ± 1,40	1,90 ± 0,80$^{\&,\#}$	2,20 ± 1,20	2,50 ± 1,60
HbA_{1c} %)	5,80 ± 0,70	5,80 ± 0,50$^{\&,\#}$	5,80 ± 0,60	6,10 ± 0,90

Примечание: FPG — уровень глюкозы в плазме крови натощак; IRI — индекс инсулинорезистентности; HOMA-IR — HOMA-инсулинорезистентность; $^{\&}$ — по сравнению с исходным $P < 0,05$; $^{\#}$ — по сравнению с аторвастатином $P < 0,05$.

Важной с практической точки зрения была работа Huang C. H. с соавт. [56], в которой было показано, что чем больше отклонение гликированного гемоглобина от целевых значений у пациентов с сахарным диабетом, тем сильнее питавастатин при приеме не менее шести месяцев способствует снижению уровня этого показателя. Более того, при переходе с аторвастатина на питавастатин у этих пациентов отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина. Следует заметить, что во всех этих группах пациентов не было изменения противодиабетической терапии во время исследования.

Выводы

1. Питавастатин снижает уровень ХС ЛПНП так же, как аторвастатин в эквивалентных дозах.
2. Питавастатин значимо снижает уровень ТГ и повышает ХС ЛПВП.
3. Питавастатин значимо не влияет на углеводный обмен.
4. Питавастатин имеет в разы меньше риски развития новых случаев сахарного диабета по сравнению с аторва- и розувастатином.
5. Питавататин можно принимать вне зависимости от приема пищи в любое время суток.
6. Питавастатин имеет наибольшую биодоступность и скорость наступления эффекта.
7. Применение питавастатина в дозе 4 мг снижает риски смерти от всех причин и кардиоваскулярных событий и при этом лечение безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета.
8. Питавастатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.
9. Питавастатин по сравнению с аторвастатином достоверно улучшает показатели метаболизма глюкозы у пациентов после ОКС без подъема сегмента ST.
10. Добавление к терапии питавастатина или замена аторвастатина на питавастатин у пациентов с сахарным диабетом, не достигающих целевого уровня гликированного гемоглобина, приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина.

Список литературы

1. *Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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; 376: 1670–81.*
2. *O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015; 385: 1397–405.*
3. *Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substancially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care. 2006; 29: 1220–6.*
4. *Choi JY, Choi CU, Hwang SY et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2018 Jun 27. pii: S0002–9149(18)31257–8. doi: 10.1016 / j.amjcard. 2018.06.017.*
5. *Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N. HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. Life sciences 2002; 71: 2403–2412.*
6. *Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. Журнал сердечная недостаточность. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.*
7. *Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. Т. 803. С. 637–649.*
8. *Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. Журнал сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.*
9. *Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 817–828.*
10. *Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2008; 15: 269–275.*
11. *Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 99–110.*
12. *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.*
13. *Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, Matsui K, Ogawa H, Investigators C–C. 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: 87–94.*
14. *Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, Nakao M, Yokoi K, Oguri M, Marui N, Amano T, Ichimiya S, Ohashi T, Imai K, Sakai S, Sugiyama S, Ishii H, Murohara T. Impact of pitavastatin on highsensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. J Cardiol 2012; 60: 389–394.*
15. *Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006; 116: 1784–1792.*
16. *Saito Y. Pitavastatin: An overview. Atherosclerosis Supplements 2011; 12: 271–276.*
17. *Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. 2002: 745–753.*
18. *Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterollowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.*
19. *Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. Pharmacol Res 2014; 88: 12–9.*
20. *Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 31: CD004816.*
21. *Yoon D, Sheen S. S., Lee S., Choi Y. J., Park R. W., Lim H-S., Statins and risk for new-onset diabetes mellitus A real-world cohort study using a clinical research database Medicine 2016; 95: 46*
22. *Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca2+ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca2+ channels in rat islet beta-cells. Br J Pharmacol 1999; 126: 1205–13.*
23. *Ganesan S, Ito MK. Coenzyme Q10 ameliorates the reduction in GLUT4 transporter expression induced by simvastatin in 3T3-L1 adipocytes. Metab Syndr Relat Disord 2013; 11: 251–5.*
24. *Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC 2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia 2006; 49: 1881–92.*
25. *Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. J Atheroscler Thromb 2005; 12: 111–9.*
26. *Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 731–9.*
27. *Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. Metabolism 2014; 63: 735–45.*
28. *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 COMPACTCAD study. J Cardiol 2013; 62: 87–94.*
29. *Morikawa S, Takabe W, Mataki C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. J Atheroscler Thromb. 2002; 9: 178–83.*
30. *Markle RA, Han J, Summers BD, Yokoyama T, Hajjar KA, Hajjar DP, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. J Cell Biochem. 2003; 90: 23–32.*
31. *Tomoyuki O, Naohiko K, Takeaki H, Kohtaro Y, Shigefumi N, Schi-Ihiro M, Yusuke T, Hiaoaki M. Pitavastatin improves cardiac function and remodeling via activation of e-NOS and reduction of oxidative stress in failing rat hearts. J Card Fail. 2004; 10: 148–49.*

32. *Malik S, Sharma AK, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Narang R, Arya DS. In vivo cardioprotection by pitavastatin from ischemic-reperfusion injury through suppression of IKK/NF-κB and upregulation of pAkt-e-NOS. J Cardiovasc Pharmacol. 2011; 58: 199–206.*
33. *Iqbal R, Akhtar MS, Hassan MQ, Jairajpuri Z4 Akhtar M, Najmi AK. Pitavastatin ameliorates myocardial damage by preventing inflammation and collagen deposition via reduced free radical generation in isoproterenol-induced cardiomyopathy. Clin Exp Hypertens. 2018 Sep 7: 1–10. doi: 10.1080/10641963.2018.1501059.*
34. *Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, Litwa KN, Heinecke JW. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. J Clin Invest. 2001; 107: 853–60.*
35. *Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. Circulation. 2004; 109: 520–25.*
36. *Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest. 1991; 88: 1785–92.*
37. *Mohanty IR, Arya DS, Gupta SK. Dietary Curcuma longa protects myocardium against isoproterenol induced hemodynamic, biochemical and histopathological alternations in rats. J App Res Nat Prod. 2008; 1: 19–28.*
38. *Kobayashi N, Takeshima H, Fukushima H, Koguchi W, Mamada Y, Hirata H, Machida Y, Shinoda M, Suzuki N, Yokotsuka F, et al. Cardioprotective effects of pitavastatin on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. Am J Hypertens. 2008; 22: 176–82.*
39. *Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor for the Treatment of Hyperlipidemia. Adv Ther, 2011, 28: 13–27.*
40. *Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hyperc-holesterolemia. Core Evid, 2010, 5: 91–105.*
41. *LivaloR (pitavastatin). Montgomery, AL: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. 2013.*
42. *Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60: 42–48.*
43. *Verma S., Anderson T. J. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology // Cardiol. Rev. 2001. Vol. 9. No 5. P. 250–252.*
44. *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. No 2. P. 225–230.*
45. *Kubes P., Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. No 11. P. 4651–4655.*
46. *Williams S. B., Cusco J. A., Roddy M. A. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulindependent diabetes mellitus // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. Vol. 27. No 3. P. 567–574.*
47. *Johnstone M. T., Creager S. J., Scales K. M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulindependent diabetes mellitus // Circulation. 1993. Vol. 88. No 6. P. 2510–2516.*
48. *De Vriese A. S., Verbeuren T. J., van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes // Br. J. Pharmacol. 2000. Vol. 130. No 5. P. 963–974.*
49. *Hennes M. M., O'Shaughnessy I. M., Kelly T. M. et al. Insulinresistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system // Hypertension. 1996. Vol. 28. No 1. P. 120–126.*
50. *Lim JW, Jeong HS, Hong SJ, Kim HJ, Kim YC, Kang BG, Jeon SM, Cho JY, Lee SH, Joo HJ, Park JH, Yu CW. Effects of lowest-dose vs. highest-dose pitavastatin on coronary neointimal hyperplasia at 12-month follow-up in type 2 diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography analysis. Heart Vessels. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s00380–018–1227–0.*
51. *Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL–CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018 May 8; 137(19): 1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.*
52. *Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2018 Aug; 43(4): 556–570. doi: 10.1111/jcpt.12690.*
53. *Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilio JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, Pintó Sala X, Serrano Cumplido A. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Apr; 17(2): 135–142. doi: 10.1007/s40256–016–0197–9.*
54. *Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, Ino Y, Matsuo Y, Yamano T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Taruya A, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Kameyama T, Kitabata H, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Jun; 11 (6): 829–838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.*
55. *Wang YB, Fu XH, Gu XS, Fan WZ, Jiang YF, Hao GZ, Miao Q, Cao J, Fu B, Li Y. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiovasc Dis 2017; 7 (4): 89–96.*
56. *Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2016 Sep; 7 (5): 769–76. doi: 10.1111/jdi.12483.*
57. *Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. Врач. 2010. № 7. С. 19–22.*
58. *Аверин Е. Е., Апухтин А. Ф., Деларю В. В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. Юристъ — Правоведъ. 2010. № 4. С. 42–44.*
59. *Аверин Е. Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.*
60. *Аверин Е. Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.*
61. *Никитин И. Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.*
62. *Никитин И. Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходима реализация новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.*
63. *Ойноткинова О. Ш., Дедов Е. И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 67–73.*
64. *Ойноткинова О. Ш., Баранов А. П., Дедов Е. И., Корниенко Е. А., Кушнарева Ю. Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск». 2015. С. 27b*
65. *Руда М. Я., Кузьмин А. И., Меркулова И. Н., Самко А. Н., Меркулов Е. В., Созыкин А. В., Акашева Д. У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.*
66. *Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Калениц О., Караус А., Гюлер Н., Эренучу Б., Кадайфчи С., Темамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента tais: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.*
67. *Самко А. Н., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Ниязова-Карбен З. А., Калениц О., Караус А., Гюлер Н., Эренучу Б., Кадайфчи С., Темамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б. С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHESOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.*
68. *Кичин В. В., Созыкин А. В., Юрищев А. Ю., Бадиков Э. Ф., Лобода А. А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.*
69. *Созыкин А. В., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Самко А. Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 5.*
70. *Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. Особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 3 (27). С. 7–10.*
71. *Никитин А. Э., Тыренко В. В., Мазур А. Ф., Самцов А. В., Гриневич В. Б., Гордиенко А. В., Блохин М. П., Кунаков Ю. И., Беляев Н. В., Щербина Н. Н., Божченко А. А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. № 4 (32). С. 222–230.*
72. *Долгушев Д. А., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Сухов В. Ю., Воронин С. В., Алферов П. К., Алферов С. П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.*
73. *Белевитин А. Б., Шелепов А. М., Савченко И. Ф., Никитин А. Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. Военно-медицинский журнал. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.*