

10. Тронько Н.Д., Зак К.П. Ожирение и сахарный диабет // Лікарська справа. — № 8, 2013. — С.3-8.
11. Чурсина Т.Я. Михалев К.А. Сахарный диабет второго типа: комбинированная антигипергликемическая терапия // Therapia — український медичний вісник. — 2014. — № 2-3 (88). — С.36-38.

ПОГЛЯД НА БЕЗПЕКУ І ВИПРАВДАНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Молотягін Д.Г.

Харківський національний медичний університет

Атеросклероз є провідним фактором розвитку ішемічної хвороби серця. Численні дослідження довели існування зв'язку між розвитком атеросклерозу і наявністю порушень ліпідного спектра. Одним з найважливіших напрямків профілактики серцево-судинних катастроф є сучасна медикаментозна терапія статинами. Ефективність ліпідознижуючої терапії при використанні статинів, а також дієти з обмеженням споживання жирів, алкоголю, легкозасвоюваних вуглеводів, доведена для пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику [11].

Однак, існуюча раніше думка, що для застосування статинів не існує верхньої вікової межі, на сьогоднішній день активно переглядається.

Дані численних досліджень показали значне зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зокрема, у пацієнтів з інсулінорезистентністю, на тлі застосування статинів [1, 4, 7, 8, 16].

Виражений позитивний ефект статинів щодо зниження ризику серцево-судинних ускладнень є навіть у осіб з низькою концентрацією холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також у хворих на цукровий діабет, незалежно від типу. Однак, зважаючи на збільшення числа хворих, які приймають статини, в першу чергу хворих похилого віку, збільшується і кількість побічних ефектів. Тому практикуючим лікарям необхідно з обережністю призначати препарати цієї групи, зважаючи всі ризики і користь.

З огляду на зниження з віком швидкості обміну речовин, зайвий зовнішній вплив на рівень ендогенного холестерину (ХС) може призвести до прогресування дегенеративних захворювань, виходячи з мультифункціональності ХС в організмі: ХС є субстратом для утворення жовчі; відіграє важливу роль у підтримці нормального стану слизової кишечника — дієта без жирів і холестерину призводить до порушення непроницності слизової кишечника (leaky gut syndrome), що дозволяє токсинам з кишечника проникати в кров; є антиоксидантом і захищає внутрішньоклітинні структури від руйнівної дії вільних радикалів; з ХС синтезуються стероїдні гормони, що виробляються кірковою речовиною надниркових залоз, які впливають на обмін речовин, судинний тонус, імунітет; ХС необхідний для нормальної діяльності серотонінових рецепторів в мозку — дефіцит серотоніну асоційований з депресією, агресивною поведінкою; з ХС під впливом сонячного світла синтезується вітамін D, який необхідний для регенерації та мінералізації кісткових тканин, нормальної діяльності нервової системи, вироблення інсуліну, підтримки м'язового тонусу, регуляції мінерального обміну, підтримки імунітету, діяльності статевих органів.

Одним з найбільш небезпечних побічних ефектів тривалої статинотерапії є підвищення ризику розвитку цукрового діабету. При цьому схильні до найбільшого ризику саме пацієнти старше 65 років.

У 2009р. були опубліковані результати мета-аналізу п'яти рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з оцінки ефективності статинів, що включали 57 593 пацієнта, які спостерігалися протягом 3,9 років. Виявилось, що тривале застосування статинів веде до підвищення ризику розвитку цукрового діабету на 13% [13].

У 2010р. були опублікували дані щодо мета-аналізу 13 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з оцінки ефективності статинів, що включали 91140 пацієнтів, за результатами якого також виявили підвищення ризику розвитку цукрового діабету на 9% [14].

Діабетогенний ефект був відзначений при застосуванні різних статинів (правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин), в незалежності від компарменталізації (ліпофільність або гідрофільність препарату), періоду напіввиведення і шляхів елімінації препарату, отже, можна говорити про клас-ефект статинів.

Розглянемо кілька можливих механізмів розвитку даного ускладнення.

Статини пригнічують синтез ізопреноїдів і надають подальше пригнічення синтезу транспортера глюкози (Glut 4) в адипоцитах. Отже, вони підвищують рівень глюкози за рахунок пригнічення продукції Glut 4.

Підвищуючи вміст ХС в клітинах, статини пригнічують активність глюкокінази — ключового ферменту метаболізму глюкози. Отже, зниження активності гліколізу призводить до пригнічення глюкозо-індукованого надходження кальцію, необхідного для секреції інсуліну.

Інгібування гідроксиметилглутаріл-КоА-редуктази і подальша стимуляція рецепторів ліпопротеїдів низької щільності призводить до захоплення і накопичення в клітині ХС ЛПНЩ. Далі, ХС ЛПНЩ, що накопичується, призводить до активації інтатної і адаптивної ланок імунітету, що супроводжується ініціацією запального каскаду і призводить до порушення функціональної і структурної цілісності β -клітин і пригнічення продукції секреції інсуліну [9].

Також до механізмів діабетогенного впливу статинів відноситься їх індукція апоптозу β -клітин внаслідок надмірної внутрішньоклітинної продукції оксиду азоту (NO) і подальшої NO-опосередкованої активації кальпаїна — кальцій-залежної протеази.

Говорячи про найбільш поширені побічні ефекти на тлі прийому статинів, варто також розглянути ретроспективний аналіз 50 рандомізованих клінічних досліджень (5924 пацієнта старше 65 років), який показав наявність побічних ефектів частіше у хворих старшого віку, ніж у більш молодих пацієнтів, зокрема підвищення рівня трансаміназ, ураження печінки аж до розвитку гострої печінкової недостатності, а також гостре запалення нирок при призначенні високих доз симвастатину, аторвастатину та розувастатину [3, 10]. Також був виявлений взаємозв'язок між прийомом статинів і підвищенням ризиком розвитку середніх і важких форм міопатії і катаракти, причому тяжкість ураження залежала від прийнятої дози статинів. Підвищений ризик розвитку перелічених ефектів зберігався протягом усього курсу лікування статинами, але особливо небезпечним виявився перший рік прийому препаратів [6].

Важливо враховувати, що статини конкурують з іншими препаратами за транспортні системи печінки. Так, циклоспорин і рифампіцин

транспортується за допомогою переносника OATP1B1, що є механізмом лікарського взаємодії зі статинами і підвищення ризику їх токсичності [12]. Транзиторні побічні реакції частіше відзначаються при спільному застосуванні статинів з іншими препаратами, які метаболізуються ферментами цитохрому P450 [2]. Концентрація в плазмі і ризик токсичності статинів, особливо міотоксичність, істотно підвищуються на тлі сильних інгібіторів СYP3A4: азолових протигрибкових засобів, макролідів. Також статини можуть підвищувати концентрацію препаратів, що часто застосовуються у хворих похилого віку з серцево-судинною патологією — варфарину, клорідогрелю і дигоксину, що вимагає особливої уваги і ретельного клінічного моніторингу [17].

Варто відзначити, що останнім часом в медичній практиці широко використовується такий показник як кількість потребуючих лікування (КПЛ) — кількість людей, які повинні прийняти ліки, пройти хірургічну операцію або іншу медичну процедуру, щоб хоча б один з них був вилікований. На підставі цього епідеміологічного показника часто приймається рішення про призначення або продовження терапії. КПЛ для групи статинів — 300. Тобто 300 чоловік повинні протягом року отримувати статіно-терапію, щоб запобігти одну серцево-судинну катастрофу. При цьому побічні явища на тлі прийому статинів виникають у 5% пацієнтів [5, 15].

Таким чином, призначення статинів особам старше 65 років, які не мають дисліпідемії або вираженої дисліпідемії, має бути зваженим з урахуванням користі і всіх побічних явищ, зокрема, можливого ризику розвитку цукрового діабету, а також важких ускладнень у вигляді ураження печінки і нирок, оскільки у літніх пацієнтів ймовірність виникнення побічних ефектів значно перевершує ймовірність отримання позитивного ефекту, що може впливати як на прихильність до терапії так і на якість життя пацієнта.

Література

1. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. — 2005. — V. 336 (9493). — P. 1267–1278.
2. Clark L.T. // *Am.Heart.J.* — 2003. — V. 145. — P. 387–396.
3. Dormuth C.R., Filion K.B., Paterson J. M. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases // *BMJ*. — 2014. — V. 348. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g3244>.
4. Fonseca F.A., Ruiz A., Cardona-Munoz E.G. et al. The DISCOVERY PENTA study: a Direct Statin Comparison of LDL-C Value—an Evaluation of rosuvastatin therapy compared with atorvastatin // *Current Medical Research & Opinion*. — 2005. — V. 21 (8). — P. 1307–1315.
5. Groopman J., Hartzband P. “Your Medical Mind”.
6. Hippisley-Cox J. and Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database // *BMJ*. — 2010. — V. 340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
7. Jones P.H., Davidson M.H., Stain, E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Amer. J. Cardiol.* — 2003. — V. 92 (2). — P. 152–160.
8. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C. et al. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin on non-high-density lipoprotein

- cholesterol, apolipoproteins and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial // *Clinical Therapeutics*. — 2004. — V. 26 (9). — P. 1388–1399.
9. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med*. — 2007. — V. 356(15). — P. 1517–26.
 10. Lenihan C.R., Lafayette R.A. High-Potency Statins and Acute Kidney Injury-Associated Hospitalizations // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2013. — V. 62 (5). — P. 877–879. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.006>.
 11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. — 2013. — V. 34. — P. 2949–3003.
 12. Neubauer H., Muggé A. // *Curr.Pharm.Des.* — 2006. — V. 12. — P. 1271–1280.
 13. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. — 2009. — V. 32(10). — P. 1924–9.
 14. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. — 2010 — V. 375(9716). — P. 735–42.
 15. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2003. — V. 361 (9364). P. 1149–1158. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
 16. Stender S., Schuster H., Barter P. et al. MERCURY Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. — 2005. — V. 7 (4). — P. 430–438.
 17. Буланова Е.Ю. Статини і печень // *Атеросклероз і дисліпидемії*. — 2013. — №3. — с. 11–16.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Падалка А. І.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

На сьогоднішній день значну частину всіх стоматологічних захворювань займає патологія тканин пародонту. Найчастіше, у 50-80% випадків (згідно з даними ВООЗ) у дітей та підлітків діагностують хронічний катаральний гінгівіт. Частота та поширеність ураження пародонта значно вищі у дітей із загально соматичною патологією, зокрема із хворобами ендокринної системи.

Цукровий діабет (ЦД) є розповсюдженим і найнебезпечнішим захворюванням ендокринної системи. ЦД найчастіше стає причиною розвитку тяжких хронічних уражень різних органів і систем.

Головним чинником, що негативно впливає на формування, розвиток та процеси обміну в тканинах пародонту, є хронічна гіперглікемія, що запускає цілий ряд патофізіологічних, біохімічних та імунологічних реакцій