

Показатели липидного спектра у больных сахарным диабетом 2 типа при лечении Кардиостатином (Ловастатином)

Н.С. Шишкина, О.М. Смирнова, И.И. Дедов

ГУ ЭНЦ (дир.- акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Дислипидемия наряду с гипергликемией и артериальной гипертензией является важным фактором сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Практически у всех пациентов отмечаются какие-либо нарушения липидного обмена. Нередко у больных СД гиперхолестеринемия отсутствует [3]; характерно повышение уровня фракции малых, плотных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Такие частицы интенсивнее захватываются макрофагами в сосудистой стенке, что ведет к более быстрому формированию атеросклеротической бляшки [1,3]. Другая особенность нарушений липидного обмена у больных СД 2 типа состоит в преобладании гипертриглицеридемии. Повышение концентрации липопротеидов с высоким содержанием триглицеридов снижает уровень защитного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Все перечисленные нарушения липидного обмена способствуют формированию атерогенного потенциала плазмы [1,2,5].

В исследовании [4] у пациентов с СД 2 типа повышение уровня ЛПНП на каждые 10 мг/дл приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 12%. Аналогичные результаты прослеживаются и в исследовании UKPDS. Согласно результатам исследования, повышение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается возрастанием риска возникновения ИБС в 1,57 раза [6]. Уменьшение уровня ЛПВП так же, как увеличение ЛПНП, является одним из основных факторов риска ИБС. По данным исследований Strong Heart Study и UKPDS, уменьшение ЛПВП на каждые 10 мг/дл повышает риск развития ИБС на 22%, а увеличение ЛПВП на 0,1 ммоль/л сопровождается снижением риска возникновения ИБС на 15%. В отличие от холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП вопрос о том, считать ли триглицериды независимым фактором риска ИБС, является до настоящего времени не до конца решенным. По данным многолетнего исследования Paris Prospective Study, наличие гипертриглицеридемии сопровождалось увеличением риска смерти от ИБС.

Уровень триглицеридов у больных СД имеет большую прогностическую ценность в отношении возникновения ИБС, чем уровень общего холестерина [2,3].

Суть профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в большей мере связана с медикаментозной

коррекцией дислипидемии. Препаратами выбора у больных СД 2 типа являются статины, ингибиторы синтеза холестерина (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы).

Их основное действие заключается в повышенном захвате и извлечении из кровотока атерогенного класса липидов – ЛПНП и сопровождается значительным снижением уровней ЛПНП и общего ХС. Эти препараты обладают плеiotропным действием, ассоциирующимся со «стабилизацией» бляшек [2].

Целью нашего исследования было изучение влияния отечественного препарата Кардиостатин 0,02 г, фирмы «Макиз-фарма» на показатели липидного спектра в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Кардиостатин (ловастатин) – гиполипидемический отечественный препарат нарушает ранние этапы синтеза холестерина в печени (на стадии левановой кислоты). В организме он образует свободную β-гидроксикислоту, которая конкурентно ингибирует 3-гидрокси-3 метилглутарил коэнзим А-редуктазу и нарушает ее превращение в мевалонат, в результате чего снижается синтез холестерина, усиливается его катаболизм. Кардиостатин снижает содержание в крови ЛПОНП, ЛПНП и триглицеридов, умеренно увеличивает содержание ЛПВП.

Задачей исследования являлась оценка эффективности влияния препарата Кардиостатин на содержание общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и уровня ЛПВП у больных СД 2 типа в течение 3 мес.

Объем и методы исследования

В исследование включено 60 мужчин и женщин с СД 2 типа, у которых уровень холестерина составил более 6,0 ммоль/л, уровень триглицеридов – более 2,2 ммоль/л, уровень ЛПНП – более 3,3 ммоль/л. Пациентам ранее не назначались гиполипидемические препараты.

Критерии включения в исследование следующие: возраст старше 45 лет, длительность заболевания не менее 5 лет, состояние субкомпенсации углеводного обмена (уровень HbA1c менее 7%), достигнутое на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии; индекс массы тела менее 30 кг/м².

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным назначали Кардиостатин по 1 таблетке в вечернее время сроком на 3 мес.

Таблица 1

Основные клинические характеристики пациентов, (M±m)	
Параметры	(n=60)
Возраст, лет	58,1±7,1
Пол, м/ж	15/45
Длительность диабета, годы	7±2,1
HbA1c, %	6,9±0,3
ИМТ, кг/м ²	24,2±1,6

Эффективность применения препарата оценивалась по показателям липидного спектра: общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП до и через 3 мес. приема.

Побочное действие препарата определяли по уровню АЛТ и АСТ.

Статистический анализ данных выполнялся в программе Statistica 6.0. Для оценки нормальности распределения признаков использовался метод Шапиро-Уилко. Описательные данные представлены в виде среднего (M) + стандартное отклонение (S). Для оценки достоверности различий между группами использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Дислипидемия часто выявляется у пациентов с СД на фоне неудовлетворительного гликемического контроля. По мере снижения гипергликемии эти нарушения могут значительно уменьшаться. При СД 2 типа концентрация триглицеридов в плазме имеет тенденцию изменяться параллельно с уровнем глюкозы в ответ как на пероральные сахароснижающие препараты, так и на инсулин [1,2]. В связи с этим в исследование были включены лица с состоянием субкомпенсации углеводного обмена (уровень HbA1c 6,9±0,3%).

На протяжении исследования оценивали влияние Кардиостатина на уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП и печеночных ферментов через 1, 2 и 3 мес. приема препарата.

Полученные результаты на фоне приема в течение 1-го месяца представлены в табл. 2.

Как видно, в течение 1-го мес. приема препарата наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина. Отмечалось снижение уровней ЛПНП и триглицеридов, статистически недостоверно. Снижение уровня ХС в течение этого периода составило 4% от начального показателя.

Таблица 2

Влияние Кардиостатина на липидный спектр и уровень печеночных ферментов после 1-го месяца приема, (M±m)		
Показатель	1-й визит	2-й визит
ХС, ммоль/л	6,82±0,93	6,56±0,80*
ТГ, ммоль/л	2,68±1,45	2,64±1,38
ЛПНП, ммоль/л	3,93±1,20	3,91±0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,96±0,66	2,02±0,68
АЛТ, мЕд/л	22,26±7,04	22,08±4,96
АСТ, мЕд/л	23,12±6,02	23,16±5,42

* Достоверные различия показателей (p=0,001).

Таблица 3

Влияние Кардиостатина на липидный спектр после 2 мес. приема, (M±m)		
Показатель	1-й визит	3-й визит
ХС, ммоль/л	6,82±0,93	6,45±0,79*
ТГ, ммоль/л	2,68±1,45	2,57±1,29
ЛПНП, ммоль/л	3,93±1,20	3,62±1,17*
ЛПВП, ммоль/л	1,96±0,66	2,16±0,70*

* Достоверные различия показателей (p=0,001).

После 2-го мес. приема Кардиостатина отмечено достоверное снижение как уровня общего холестерина, так и ЛПНП и наблюдалось повышение содержания ЛПВП (табл. 3).

Снижение уровня ХС в течение 2 мес. приема Кардиостатина составило 6%, уровня ЛПНП – 8%. Отмечено повышение уровня ЛПВП на 10%. Уровень триглицеридов за данный промежуток времени также снизился (статистически недостоверно).

На фоне приема Кардиостатина 0,02 г в течение 3 мес. были достоверно снижены основные показатели липидного профиля (табл. 4). Отмечено снижение уровня холестерина на 8%, триглицеридов – на 8%. Обращает внимание снижение на 10% уровня ЛПНП и повышение уровня ЛПВП на 5% по сравнению с начальными показателями. Изменений со стороны печеночных ферментов у большинства больных не отмечалось.

Прием Кардиостатина не влиял на состояние компенсации углеводного обмена. Уровень HbA1c через 3 мес. составил 6,8±0,2%. Коррекции сахароснижающей терапии не требовалось.

Гиполипидемическая эффективность ловастатина оценивалась в ходе плацебоконтролируемого исследования EXCEL [8], включавшего более 8 тыс. пациентов с высоким уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП. Было установлено, что в дозах 20–80 мг/сут ловастатин вызывает дозозависимое снижение уровня холестерина ЛПНП (на 24–40%) уже после 12 нед. применения. Параллельно этому наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПВП (до 9,5%), имеющее благоприятное прогностическое значение. Применение ловастатина сопровождалось гипотриглицеридемическим воздействием.

Таблица 4

Влияние Кардиостатина на липидный спектр и уровень печеночных ферментов после 3 мес. приема, (M±m)		
Показатель	1-й визит	4-й визит
ХС, ммоль/л	6,82±0,93	6,27±0,89*
ТГ, ммоль/л	2,68±1,45	2,46±1,28*
ЛПНП, ммоль/л	3,93±1,20	3,53±1,14*
ЛПВП, ммоль/л	1,96±0,66	2,05±0,59*
АЛТ, мЕд/л	22,26±7,04	23,71±4,65
АСТ, мЕд/л	23,12±6,02	25,41±6,61

* Достоверные различия показателей (p=0,001).

В исследовании Post CABG (1997), включавшем 1351 пациента, ловастатин назначался в начальной дозе 40 мг/сут в течение 4–5 лет, снижая концентрацию холестерина ЛПНП на 60%, целевой уровень этого показателя достигнут у 70% больных [9]. В исследовании AFCAPS/TexCAPS (1998), включавшем 6805 мужчин и женщин в возрасте 45–73 лет с относительно невысоким риском развития ИБС (в том числе по липидным критериям) без клинических проявлений атеросклероза, ловастатин в дозе 20–40 мг/сут назначался в течение 5 лет. В результате применения препарата в ходе данного исследования благоприятно изменялись показатели липидного спектра крови [10].

Таким образом, ловастатин обладает выраженным гипохолестеринемическим и гипотриглицеридемическим действием, проявляющимся при его применении уже в дозе 20 мг/сут. Применение препарата ассоциируется с повышением уровня холестерина ЛПВП.

Кардиостатин хорошо переносится, что допускает его непрерывное применение в течение нескольких лет. Доступность препарата делает возможным назначение его практически всем больным сахарным диабетом.

Выводы

1. Прием в течение 3 мес. отечественного препарата группы статинов (Кардиостатин) у больных СД 2 типа вызвал достоверное снижение уровня холестерина на 8%, триглицеридов на 8%, ЛПНП на 10% и повышение уровня ЛПВП на 5%.

2. Компенсация углеводного обмена не влияла на степень стабильности достигнутых результатов. Побочные явления не были отмечены ни у одного больного, поэтому Кардиостатин может быть использован у лиц старшего возраста.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, под редакцией Оганова Р.Г., Москва, 2004
2. Родбард Х.Е. // Сахарный диабет -2004 № 2 с 20-22
3. Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.// Сахарный диабет- 2003 № 4 с42-25
4. Howard B., Robbins D., et al. //Arterioscler.Tromb.Vasc.Biol.- 2000 Vol. 20, p. 830-835
5. Lamarche B.,Tchernof A.,Moorjani S.et al // Circulation – 1997 Vol. 95, p. 69-75
6. Turner R.C., Mills H.,Neil H. Et al // Br.Med. J. – 1998 Vol. 316, p. 823-828
7. Taskinen M.R. // Atheroscler. Suppl. 2002 Vol. 3, p. 47-51.
8. Bradford R. H., Shear C.L., Chemos A.N. //Am. J. Cardiol.- 1994 Vol 74, p. 667-73
9. Campeau L., Hunnighake D.B., Knatterud G.L. //Circulation – 1999 Vol. 29 p. 3241-47
10. Ridker P. M., Shih J., Cook T.J., Clearfield M. // Circulation – 2002 Vol. 16 p. 1776-79