

Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Л.Г. Гонохова

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Lipid metabolism correction in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus

L.G. Gonokhova

Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia

Цель. Изучить влияние симvastатина (Вазилип) на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) пожилого возраста с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) и комбинированной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование включены больные СД-2 типа (n=41) в стадии компенсации или субкомпенсации с изолированной ГХС или комбинированной ГЛП после 3 месяцев гиполлипидемической диеты. Всем больным в первые 6 недель назначали Вазилип в дозе 10 мг/сут. Пациентам, у которых снижение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) происходило < 10% от исходного, доза симvastатина увеличивалась до 20 мг/сут. Лечение в указанном режиме продолжалось еще 6 недель.

Результаты. Симvastatin был эффективен в достижении целевых уровней ОХС и ХС ЛНП в дозе 10-20 мг/сут у 58,5% больных. Спустя 6 недель лечения симvastатином в дозе 10 мг/сут. средние уровни ОХС снизились на 13,8%, ХС ЛНП – 16,7%, триглицеридов (ТГ) – 18,4%, индекс атерогенности (ИА) – 25,5%. Увеличили дозу препарата до 20 мг/сут. в 24 случаях; терапия в указанном режиме была продолжена в течение 6 недель и привела к достоверному снижению концентрации ОХС – 26,2%, ХС ЛНП – 22,8%, ИА – 39,6% в сравнении с исходным уровнем. Вазилип хорошо переносился больными, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта не потребовали прекращения лечения.

Заключение. Вазилип в дозе 10-20 мг/сут. при 12-недельном применении у больных СД-2 пожилого возраста продемонстрировал выраженную гиполлипидемическую активность, в результате чего у 60% пациентов достигнуты оптимальные значения ОХС и ХС ЛНП; он оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, пожилой возраст, дислипидемия, симvastatin.

Aim. To study simvastatin effects on lipid metabolism in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and isolated hypercholesterolemia (HCH) or combined hyperlipidemia (CHL).

Material and methods. The study included compensated or subcompensated DM-2 patients (n=41) with isolated HCH or CHL, after 3 months of lipid-lowering diet. All participants received Vasilip (10 mg/d) for the first 6 weeks. In patients with less than 10% reduction in total and low-density lipoprotein cholesterol (TCH, LDL-CH) levels, simvastatin dose was increased up to 20 mg/d. This treatment regimen lasted for another 6 weeks.

Results. Simvastatin (10-20 mg/d) was effective for achieving target TCH and LDL-CH levels in 58.5% of the patients. After 6-week simvastatin treatment (10 mg/d), mean levels of TCH reduced by 13.8%, LDL-CH – by 16.7%, triglycerides (TG) – by 18.4%, atherogenic index (AI) – by 25.5%; the dynamics was statistically insignificant. Medication dose was increased up to 20 mg/d in 24 cases; after 6 weeks of this therapy regimen, levels of TCH decreased by 26.2%, LDL-CH – by 22.8%, and AI – by 39.6%, comparing to the baseline. Vasilip was well-tolerated; gastro-intestinal adverse effects did not result in medication withdrawal.

Conclusion. In elderly DM-2 patients, 6-week vasilip therapy (10-20 mg/d) demonstrated significant lipid-lowering effect. Optimal TCH and LDL-CH levels were achieved in 60% of the patients. Vasilip was an effective and well-tolerated medication.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, elderly age, dyslipidemia, simvastatin.

Старение населения является одним из значимых факторов увеличения численности больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). По результатам ряда исследований [1-4] частота заболевания среди пожилых колеблется в пределах 8,9%-16%. Основную угрозу для жизни больных СД-2 представляют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), доля которых в структуре смертности достигает 70-75% [5]. Причина высокой сердечно-сосудистой смертности обусловлена сочетанием нескольких факторов риска (ФР) быстрого развития и прогрессирования атеросклероза: гипергликемией, артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, что позволило приравнять СД-2 у пожилых больных по степени риска сердечно-сосудистой смертности к ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Снизить риск развития ССЗ у пациентов с СД-2 стало возможно благодаря воздействию на основные ФР ССЗ. Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) [7] доказало эффективность жесткого контроля углеводного обмена с помощью гипогликемических препаратов, а также АГ путем комбинации нескольких антигипертензивных лекарств. Положительные результаты были получены у различных групп больных СД, в т. ч. и пожилого возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни. Исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group) [8] продемонстрировало положительное влияние гиполипидемической терапии на липидный обмен и уменьшение риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

Вопрос о целесообразности и эффективности медикаментозной гиполипидемической терапии у лиц пожилого возраста продолжает обсуждаться. В соответствии с Российскими рекомендациями [9], применение статинов у больных пожилого возраста показано только в случае отсутствия эффекта немедикаментозных методов коррекции ФР ССЗ. Число исследований, посвященных изучению влияния гиполипидемических препаратов на липидный обмен у больных пожилого и старческого возраста, ограничено [1,10,11]. Актуальными остаются вопросы выбора препарата и оптимальной дозировки, что имеет особое значение у пациентов пожилого возраста.

Целью исследования явилось изучение влияния симвастатина (Вазилип, KRKA, Словакия) на показатели липидного обмена у

больных СД-2 пожилого возраста с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) и комбинированной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы

В исследование были включены больные СД-2 ($n=41$), в т.ч. 2 мужчин и 39 женщин, в стадии компенсации или субкомпенсации (ВОЗ, 1985) пожилого возраста – средний возраст $68,7 \pm 0,7$ года, с длительностью заболевания 5-25 лет ($14,2 \pm 1,1$ года). СД-2 считали компенсированным при уровне глюкозы в плазме крови натощак до $6,7$ ммоль/л, через 2 часа после еды < 9 ммоль/л. Стадия субкомпенсации характеризовалась содержанием глюкозы в сыворотке крови натощак $6,8-7,8$ ммоль/л, через 2 часа после еды > 9 ммоль/л [12]. В период проведения исследования больные продолжали получать пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины и/или метформин), а также антиангинальную и антигипертензивную терапию: нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), сульфаниламидный негидразидный диуретик.

В исследование не включали больных с декомпенсированным СД или требовавшим лечение инсулином, с уровнем триглицеридов (ТГ) $> 4,0$ ммоль/л, с нестабильной стенокардией (НС), инфарктом миокарда (ИМ) или мозговым инсультом (МИ) в ближайшие 6 месяцев до начала исследования; пациентов, с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) $\geq 20\%$ от верхней границы нормы, с повышенным уровнем креатинина.

После соблюдения стандартной гиполипидемической диеты согласно международным и Российским рекомендациям [9,13] в течение 3 месяцев был назначен Вазилип в дозе 10 мг/сут. Терапия проводилась на протяжении 6 недель, после чего оценивали влияние препарата на показатели липидного и углеводного (глюкоза крови) обменов. Больным, у которых снижение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) происходило $<$ чем на 10% от исходного [16], доза симвастатина увеличивалась до 20 мг/сут., больные с положительной динамикой липидного спектра продолжали принимать препарат в дозе 10 мг/сут. Лечение в указанном режиме продолжалось еще 6 недель с последующей оценкой достигнутых результатов. Безопасность проводимой гиполипидемической терапии в эти сроки контролировали с помощью мониторингов активности печеночных ферментов – АЛТ, АСТ. Повышение содержания АЛТ и/или АСТ $>$ чем в 3 раза являлось основанием для прекращения гиполипидемической терапии.

Для исследования показателей липидного обмена кровь брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания. ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли стандартным ферментативным способом на биохимическом анализаторе (фирма «Boehringer Mannheim», Германия), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в супернатанте – после преципитации липопротеинов других классов декстрансульфатом. Показатели ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald WT 1972: $ХС\ ЛНП = ХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$, ммоль/л [14], индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле: $(ОХС - ХС\ ЛВП) / ХС\ ЛВП$ [9]. При оценке показателей

липидного обмена исходили из нормативов Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике [15] и Российских рекомендаций [9].

Изолированной ГХС считали увеличение содержания ОХС > 4,5 ммоль/л и ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л при нормальном уровне ТГ < 1,77 ммоль/л. Комбинированная ГЛП диагностировалась при повышении уровня ОХС > 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л и ТГ > 1,77 ммоль/л.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидным методом.

Статистическая обработка данных выполнена стандартными методами вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали женщины (95,1%) с избыточной массой тела (МТ) и ожирением. Все больные страдали АГ II-III степеней (ВОЗ/МОАГ, 1999), в 46,3% случаев имела место стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК), ИМ и МИ перенесли равное число больных – 19,5%.

Нарушения липидного обмена у больных СД-2 пожилого возраста исходно были

обусловлены повышением концентрации ОХС, ХС ЛНП, ИА в сравнении с оптимальными значениями (таблица 2), умеренно повышенным содержанием ТГ и снижением концентрации ХС ЛВП. Изолированная ГХС диагностирована в 46,3% случаев, комбинированная ГЛП – в 53,7%. Таким образом, большинство пациентов имели 2-3 и более модифицируемых ФР ССЗ.

Спустя 6 недель лечения Вазилипом в дозе 10 мг/сут. средний уровень ОХС снизился на 13,8%, ХС ЛНП – 16,7%, ТГ – 18,4%, ИА – 25,5%, концентрация ХС ЛВП увеличилась на 8,8% (рисунок 1). Динамика показателей липидного обмена была статистически незначима. Дозы препарата до 20 мг/сут. была увеличена в 24 случаях, остальные 17 больных продолжали принимать Вазилип в дозе 10 мг/сут. После коррекции лечения средняя доза препарата составила $15,78 \pm 1,19$ мг/сут.

Терапия в указанном режиме была продолжена в течение 6 недель, что привело к достоверному снижению концентрации ОХС – 26,2%, ХС ЛНП – 22,8%, ИА – 39,6% в сравнении с исходным уровнем. Обнаружена тенденция к снижению концентрации ТГ и повышению содержания ХС ЛВП, в результате чего

Таблица 1

Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	Число больных	
	n=41	Абс. %
Мужчины	2	4,9
Женщины	39	95,1
Изолированная ГХС	19	46,3
Комбинированная ГЛП	22	53,7
ИБС, в т.ч.:	24	58,5
Стенокардия II-III ФК	19	46,3
ИМ в анамнезе	8	19,5
МИ в анамнезе	8	19,5
АГ	1	100
ИМТ, кг/м ² < 25	2	4,9
ИМТ, кг/м ² 25-29,9	14	34,1
ИМТ, кг/м ² ≥ 30	25	60,9
Гипогликемическая терапия	41	100

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Влияние Вазилипа на показатели липидного обмена у больных СД-2 пожилого возраста ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	6 недель лечения	12 недель лечения
ОХС, ммоль/л	$6,68 \pm 0,24$	$5,76 \pm 0,3$	$4,93 \pm 0,19^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,02 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,04$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,42 \pm 0,15$	$2,85 \pm 0,18$	$2,64 \pm 0,11^*$
ТГ, ммоль/л	$2,01 \pm 0,05$	$1,64 \pm 0,17$	$1,56 \pm 0,13$
ИА, ммоль/л	$5,25 \pm 0,49$	$3,91 \pm 0,51$	$3,17 \pm 0,23^*$

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с исходными показателями.

Таблица 3

Динамика печеночных ферментов и глюкозы крови в процессе лечения Вазилипом (M±m)

Показатели	Исходно	6 недель лечения	12 недель лечения
АЛТ, мкмоль/л	0,37±0,04	0,42±0,03	0,39±0,04
АСТ, мкмоль/л	0,27±0,03	0,26±0,04	0,31±0,02
Глюкоза крови, ммоль/л	7,46±0,4	7,03±0,5	6,73±0,5

показатели достигли оптимальных значений (таблица 2, рисунок 1).

Динамика показателей печеночных ферментов и глюкозы плазмы крови представлена в таблице 3. Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ и АСТ в процессе лечения не произошло. Глюкоза плазмы крови снизилась на 9,8% по сравнению с исходными данными.

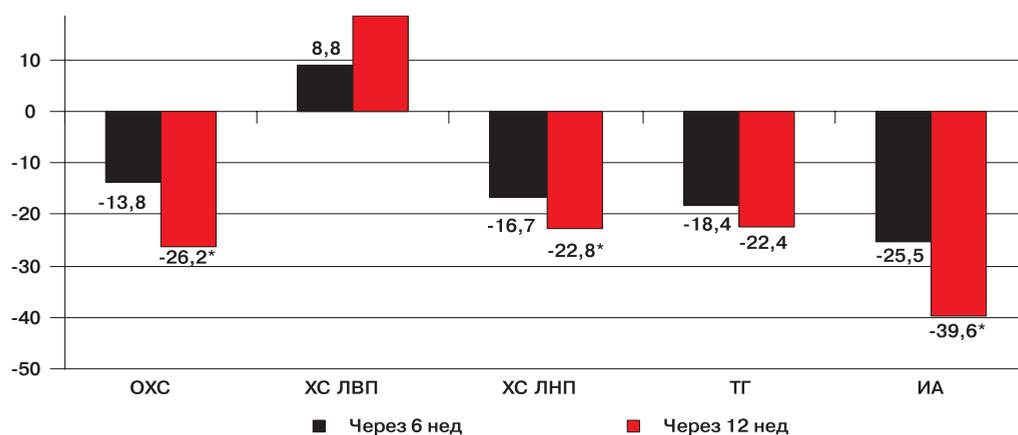
Эффективность терапии оценивали в зависимости от уровня снижения ОХС и ХС ЛНП. Терапия считалась успешной, если достигались целевые уровни указанных показателей. В тех случаях, когда концентрация ОХС и ХС ЛНП снижалась $\geq 10\%$ по сравнению с исходными данными, но не достигала целевого значения, терапию расценивали как частично успешную. Лечение считалось неэффективным, если содержание ОХС и ХС ЛНП снижалось $< 10\%$ [16]. В соответствии с указанными критериями терапия была эффективна во всех случаях. У 58,5% больных она была успешной, у 41,5% – частично успешной.

Нежелательные явления отмечены у 4 пациентов, проявляясь, преимущественно, склонностью к запорам, умеренными диспепсическими явлениями, что не потребовало отмены терапии.

Основной целью лечения больных с высокой степенью риска развития ССЗ и смертности, к числу которых отнесены больные СД-2, является коррекция модифицируемых ФР. Результаты настоящего исследования подтвердили, что больные СД-2 пожилого возраста имеют одновременно несколько модифицируемых ФР ССЗ, среди которых нарушения липидного обмена играют значительную роль. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности и безопасности статинов [1,8] у лиц пожилого и старческого возрастов, в клинической практике данная группа препаратов используется ограничено.

Исследование симвастатина показало высокую эффективность препарата в отношении коррекции изолированной ГХС и комбинированной ГЛП у больных СД-2 пожилого возраста. В результате лечения произошло значимое снижение ОХС, ХС ЛНП, ИА по сравнению с исходными показателями. Целевые уровни ОХС = 4,5 ммоль/л и ХС ЛНП = 2,6 ммоль/л через 12 недель лечения достигнуты у 58,3% больных, в остальных случаях произошло снижение атерогенных липидов и липопротеинов $> 10\%$ от исходного уровня. Средняя доза препарата составила $15,78 \pm 1,19$ мг/сут.

Вопрос выбора оптимальной дозы липидснижающего препарата остается актуальным.



Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с исходным показателем.

Рис. 1 Динамика показателей липидного обмена при приеме Вазилипа у больных СД-2 пожилого возраста.

Анализ исследований свидетельствует о применении высоких доз статинов [16,17]. Наряду с этим был продемонстрирован гиполипидемический эффект симвастатина в дозе 10 мг/сут. через 30 дней лечения у пожилых больных ИБС [10].

По условиям проводимого исследования, лечение начинали с приема Вазилипа в дозе 10 мг/сут., что было обусловлено пожилым возрастом пациентов и рекомендациями по лечению больных данной возрастной группы минимальными дозами гиполипидемических препаратов [9]. Терапия хорошо переносилась больными, однако снижение ОХС и ХС ЛНП $\geq 10\%$ от исходного уровня через 6 недель лечения произошло в 41,7% случаев, в связи с чем у остальных пациентов доза симвастатина была увеличена до 20 мг/сут. Обращает на себя внимание приверженность больных лечению. До начала исследования с пациентами была проведена беседа о значении нарушений липидного обмена в развитии атеросклероза и ССЗ. В ходе исследования ни один из пациентов не отказался от предложенной терапии; напротив, отмечена заинтересованность больных в достижении целевых уровней ОХС и ХС ЛНП. Во время исследования случаи обострения стенокардии или развития декомпенсации СД отсутствовали.

Больные хорошо переносили Вазилип, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта не потребовали прекращения лечения. Необходимо отметить, что исследование проводилось среди пациентов с СД-2 пожилого возраста, у которых нарушения

стула встречаются чаще, чем у лиц более молодого возраста без СД. Вероятно, снижение экскреции желчи из печени в просвет кишечника в результате приема липид-снижающего препарата, явилось дополнительным фактором, приведшим к развитию нежелательных эффектов. Результаты ранее выполненных работ, свидетельствуют о том, что побочные действия развиваются в первые 4-12 месяцев лечения. Большинство негативных явлений не требует отмены препарата, больные нуждаются во врачебном контроле не менее 1 раза в месяц [18]. Можно предположить, что побочные влияния в проводимом исследовании были умеренно выражены из-за невысоких доз симвастатина.

Полученные результаты дают основание считать, что Вазилип обладает высокой эффективностью в дозе 10-20 мг/сут. у больных СД-2 пожилого возраста для коррекции атерогенных ДЛП.

Выводы

- Вазилип в дозе 10-20 мг/сут. при 12-недельном применении у больных СД-2 пожилого возраста показал выраженную гиполипидемическую активность, в результате чего у 60% пациентов достигнуты оптимальные уровни ОХС и ХС ЛНП.
- В процессе лечения не было отмечено тяжелых побочных реакций, опасных для здоровья пожилых пациентов.
- Симвастатин можно назначать для коррекции нарушений липидного обмена у больных пожилого возраста с высоким риском развития атеросклероза и ССЗ.

Литература

1. Глезер М.Г. Пожилой возраст: сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Липидснижающая терапия у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. Клинический геронтолог 2000; 11-12: 43-64.
2. Танбаева Г.З. Сахарный диабет II типа: от концепции к профилактике. Клинический геронтолог 2004; 1: 41-3.
3. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. РМЖ 2002; 10(11): 480-5.
4. King H, Rewers M. (WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group). Global estimates for prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes care 1993; 157-77.
5. Barrett-Connor E, Khaw K-T. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiology 1988; 128: 112-23.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (ATP III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001; 285: 2486-97.
7. UK Prospective Diabetes Study Group/ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 837-53.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации 2004; 36 с.
10. Ефремушкин Г.Г., Михайлова О.Ю., Антропова О.Н., Шахова Т.В. Применение симвастатина (Вазилип, KRKA) у пожилых больных с ишемической болезнью сердца. РМЖ 2005; 7: 428-9.

11. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER). *Lancet* 2002; 360(9346): 1623-30.
12. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Technical Report Series No 727. Geneva (Switzerland): World Health Organization 1985.
13. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other Societies of coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 114-34.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
16. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003; 5: 42-7.
17. Козлов С.Г., Лякишев А.А., Творогова М.Г. Оценка эффективности флувастатина и фенофибрата у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с гиперхолестеринемией и смешанной гиперлипидемией. *Кардиология* 2000; 5: 4-9.
18. Farmer GA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug saf* 2000; 23: 197-213.

Поступила 17/04-2004