

ЛІВОСТОР В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ХВОРИХ НА 2 ТИП ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О. О. Сергієнко, В.І.Сегін, В. О. Сергієнко

Кафедра ендокринології та клінічної фармакології. Національний медичний університет ім. Данила Галицького. Львів

Не дивлячись на успіхи в профілактиці серцево-судинних захворювань, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною смерті в більшості країн світу. Приєднання і/або прогресування у хворих на 2 тип цукрового діабету (ЦД 2Т) дисліпідемій (ДЛМ) в 3 - 4 рази підвищує смертність від ІХС в порівнянні з пацієнтами з наявністю ДЛМ та фізіологічними показниками глюкозо-толерантного тесту (ГТТ), що зумовлює необхідність активного використання засобів для первинної та вторинної профілактики атеросклерозу. Основними препаратами, що використовуються для досягнення цієї мети є статини, завдяки доведеному сприятливому впливу на віддалений прогноз. Встановлено, що статини знижують в плазмі крові рівень окислених атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), сприяють стабілізації, і за деякими даними, регресії атеросклеротичної бляшки.

Метою дослідження була оцінка ефективності “Лівостору” (виробництво вітчизняної фармацевтичної компанії ЗАТ “Київський вітамінний завод”) в лікуванні порушень ліпідного обміну в хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС. Завдання дослідження: вивчити вплив “Лівостору” на динаміку показників ліпідного обміну в хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС.

Методи. Обстежено 31 пацієнт на 2 тип ЦД з стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу (ФК) з гіперхолестеринемією. Вік хворих, які отримували “Лівостор” становив $52,2 \pm 5,1$ років, тривалість захворювання $7,7 \pm 4,2$ років. З метою контролю отримані дані про стан досліджуваних показників у 12 практично здорових людей. Вік хворих на ЦД 2Т і контрольної групи практично не відрізнявся ($P > 0,05$).

Діагноз ІХС і стабільної стенокардії напруги виставлявся за наявності типової клінічної симптоматики; лабораторно-інструментальних змін, в тому

числі результатів ЕКГ, проб з фізичним навантаженням. Використовували стандартну пробу із фізичним навантаженням по Мастеру. ЕКГ реєстрували в стані спокою, відразу ж після фізичного навантаження і через 2, 5 і 10 хв [4, 8].

Діагноз ДЛМ ґрунтувався на визначенні ліпідного спектру крові до початку дослідження і через 4 тижні дотримання гіполіпідемічної дієти [9]. Через 4 тижні стандартної гіполіпідемічної дієтотерапії пацієнти були розподілені на 2 групи: основна група (група А) – 18 пацієнтів на ЦД 2Т та стабільною стенокардією напруги II-III ФК з ДЛП, які отримували на фоні базисної терапії “Лівостор” в добовій дозі 20 мг ; друга група (В) – 13 хворих із 2 типом ЦД та стабільною стенокардією напруги II-III ФК з ДЛП, яким призначалася базисна терапія і які не отримували гіполіпідемічної терапії протягом всього терміну дослідження. Період спостереження в обох групах склав 12 тижнів. Обстеження хворих здійснювалося до початку і після закінчення дослідження.

Критерії включення: чоловіки і жінки у віці від 45 до 65 років; ЦД 2 типу; верифікований діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруги II-III. ДЛП.

Критерії виключення: відома гіперчутливість до статинів; вагітність, лактація; нестабільна гемодинаміка, важкі і стійкі порушення ритму і провідності; порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв); захворювання печінки у фазі загострення або підвищення активності печінкових ферментів (трансаміназ) в два і більше разів від верхньої межі норми; лікування гіполіпідемічними препаратами в терміни менше 2 міс до моменту включення пацієнта в дослідження; гіпо-гіпертиреоз; гострі стани (інфекції, травми, операції) в період менш 2-х міс до початку дослідження.

Для виконання біохімічних обстежень забирали венозну кров хворих натщесерце. В сироватці крові визначали концентрацію загального ХС (ЗХС), ТГ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ЛПНЩ. Вміст ХС у складі ЛПНЩ (ммоль/л) розраховували за формулою V. T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2, 2)$, де $\text{ТГ}/2, 2$ - це вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Обчислювали ліпідні співвідношення: ТГ/ЛПНЩ, ТГ/ЗХС, ТГ/ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою

А.М. Клімова: $КА = ЗХС - ХС \text{ ЛПВЩ}/ХС \text{ ЛПВЩ}$. Вміст ХС у складі не-ЛПВЩ обчислювали як різницю між рівнями ЗХС і ХС ЛПВЩ чи як суму рівнів ХС у складі ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Для оцінки безпеки і можливих побічних ефектів препарату визначали активність АСТ, АЛТ, КФК, лужної фосфатази, рівень загального білірубину і креатиніну.

Дослідження проведене згідно принципів Гельсінської декларації, вимог, що пред'являються Державним фармакологічним центром МЗ України до клінічних випробувань ліків [5, 12].

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом з використанням параметричного критерія Стюдента і непараметричного - Wilcoxon [2, 6], t-критерія Фішера згідно пакету ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0).

Основні результати. Встановлено, що у хворих на 2 тип ЦД з стабільною стенокардією напруги II-III ФК спостерігалось значне підвищення показників концентрації ТГ ($3,24 \pm 0,21$ і $3,19 \pm 0,34$ ммоль/л, $P < 0,001$), концентрації ХС ЛПНЩ ($4,56 \pm 0,22$ і $4,52 \pm 0,34$ ммоль/л, $P < 0,001$), КА ($6,42 \pm 0,89$ і $4,52 \pm 0,34$, $P < 0,001$); зменшення вмісту ХС ЛПВЩ ($0,41 \pm 0,02$ і $0,43 \pm 0,03$ ммоль/л, $P < 0,001$).

Призначення хворим на 2 тип ЦД з стабільною стенокардією напруги II-III ФК на фоні базисної терапії “Лівостора” в добовій дозі 20 мг протягом 12-и тижнів супроводжувалось виразним покращенням показників ліпідного обміну (таблиця).

Таблиця Вплив 12-ти тижневого курсу лікування “Лівостором” на стан обстежених показників у хворих на 2 тип ЦД з ІХС та порушеннями ліпідного обміну

Показники	Пацієнти на 2 тип ЦД з ІХС та гіперХС (n=18). Група А		Різниця показників (95% CI)	P
	До лікування	Після лікування		
Концентрація ЗХС (ммоль/л)	$6,23 \pm 0,19$	$4,48 \pm 0,15$	$-1,75 \pm 0,25$	$< 0,001$
Концентрація ТГ (ммоль/л)	$3,24 \pm 0,21$	$2,76 \pm 0,29$	$-0,48 \pm 0,25$	$< 0,01$
Концентрація ХС ЛПВЩ	$0,75 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,02$	$+0,08 \pm 0,002$	$< 0,05$

(ммоль/л)				
Концентрація ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	4,46±0,22	2,9±0,14	-1,56±0,25	<0,01
КА	7,31±0,47	4,53±0,21	-2,78±0,34	<0,01

Зокрема, спостерігалось достовірно значиме зменшення концентрації ЗХС ($6,23 \pm 0,19$ і $4,48 \pm 0,15$ ммоль/л, $P < 0,001$), ТГ ($3,24 \pm 0,21$ і $2,76 \pm 0,29$ ммоль/л, $P < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($4,46 \pm 0,22$ і $2,9 \pm 0,14$ ммоль/л, $P < 0,01$), показників КА ($7,31 \pm 0,47$ і $4,53 \pm 0,21$, $P < 0,01$); збільшення вмісту ХС ЛПВЩ ($0,75 \pm 0,02$ і $0,83 \pm 0,02$ ммоль/л, $P < 0,05$). В той же час, показники САТ, ДАТ і ЧСС істотно не змінювались ($P > 0,05$). В групі В (пацієнтам якої призначалася базисна терапія) не встановлено достовірно значимих змін досліджених параметрів ($P > 0,05$).

Відомо, що одними із основних шляхів зниження ризику приєднання і/або прогресування серцево-судинних захворювань є корекція гіперглікемії, дисліпопротеїнемій, метаболічних порушень міокарда, попередження та лікування тромбоутворення, автономної нейропатії серця, симптоматична терапія супутніх захворювань і синдромів.

В результаті ряду досліджень встановлено, що при ЦД існує чіткий корелятивний взаємозв'язок між показниками концентрації ЛПНЩ і/або ЗХС та розвитком ІХС. Збільшення вмісту ТГ, ХС ЛПНЩ, як правило, супроводжується зростанням смертності від серцево-судинних захворювань [11]. Результати цих та ряду інших досліджень свідчать про необхідність проведення корекції порушень ліпідного обміну, що, відповідно, дозволить знизити частоту серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті.

Відомо, що до основних груп гіполіпідемічних засобів належать секвестранти жовчних кислот (аніонообмінні смоли); нікотинова кислота та її похідні; інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статици); фібрати та пробукол. Серед ліпідмодифікуючих препаратів, препаратами вибору в корекції порушень ліпідного обміну при ЦД є статици та фібрати, а також фармакологічні агенти, що

вміщують ω -3 вищі поліненасичені жирні кислоти. До основних критеріїв ефективності статинів належать наступні:

- висока ефективність: досягнення в результаті лікування зниження рівнів ЗХС >20%, ХС ЛПНЩ >30%, ТГ > 20% та підвищення рівня ХС ЛПВЩ >10% порівняно з вихідними значеннями цих показників;
- поміркована ефективність: досягнення зниження вмісту в крові ЗХС на 15-20%, ХС ЛПНЩ на 20-30%, ТГ на 10-20% та підвищення концентрації ХС ЛПВЩ на 5-10%;
- низька ефективність: досягнення зниження рівнів ЗХС <15%, ХС ЛПНЩ <20%, ТГ <10% та підвищення вмісту ХС у складі ЛПВЩ менш ніж на 5%.

Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що “Лівостор” є високоефективним препаратом в лікуванні хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС та порушеннями ліпідного обміну.

Висновки.

1. “Лівостор” є високоефективним препаратом в лікуванні хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС та порушеннями ліпідного обміну.
2. Використання “Лівостору” в дозі 20 мг на добу протягом 12 тижнів у хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС та порушеннями ліпідного обміну сприяє зниженню рівня ЗХС на 28, 2%, ХСЛНЩ на 34, 1%, ТГ на 14,1 % і дозволяє досягти цільових рівнів ХСЛНЩ у 81 % пацієнтів.
3. Отримані в ході роботи дані дозволяють рекомендувати застосування у хворих на 2 тип цукрового діабету з ІХС та порушеннями ліпідного обміну “Лівостору” в дозі 20 мг на добу

***Подяка.** Подяка. Автори висловлюють щиру вдячність представникам департаменту маркетингу і стратегічного розвитку ВАТ “Київський вітамінний завод” за люб’язно наданий препарат “Лівостор”.*