

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ ДИСЛИПИДЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ СИМВАСТАТИНА

Ф.Ю. Валикулова, И.В. Фомин

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Контакты: Фарогат Юсуфовна Валикулова tumtos1951@list.ru

Цель исследования – показать эффективность контроля дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) в реальной амбулаторной клинической практике и возможности ее коррекции при длительном применении симвастатина (симвастатин форте 40 мг) в одной из поликлиник Нижнего Новгорода.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности контроля липидного профиля в выборке всей диспансерной группы пациентов с СД ($n = 713$). Из диспансерной группы были отобраны больные с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений и включены в группу пациентов с ИБС и СД. Общее число таких пациентов составило 461 (64,7 %). Из этой группы выделены пациенты, схожие по значениям исходных уровней систолического и диастолического артериального давления, возрасту, полу, длительности СД ($n = 43$), у которых была обнаружена выраженная гиперхолестеринемия. На амбулаторном приеме этим больным назначали симвастатин форте 40 мг. В течение года пациент посещал врача 6 раз (5 визитов с интервалами по 6 нед, а 6-й, последний, визит – к концу года наблюдения). Дозу симвастатина не изменяли в течение всего периода исследования.

Результаты. Из всей диспансерной группы 64,7 % пациентов имели сочетание ИБС и СД. Данная категория больных имела высокий риск формирования дислипидемии. Из этой группы у 2,8 % пациентов уровень общего холестерина (ОХС) был $\leq 3,5$ ммоль/л, у 4,7 % больных уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) составлял $< 1,8$ ммоль/л. Полный липидный профиль анализировали только у 6,3 % пациентов всей диспансерной группы. Статины получали 28,6 % больных СД 1-го типа и 21,3 % пациентов с ИБС и СД 2-го типа. Терапия симвастатином форте 40 мг в течение 52 нед в реальной практике показала его высокую эффективность в снижении уровней атерогенных липидов и липопротеидов крови: ОХС – на 27,6 % ($p < 0,001$), ХС ЛПНП – на 36,9 % ($p < 0,001$), триглицеридов – на 34,3 % ($p < 0,001$) на фоне повышения уровня антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности на 15,2 % ($p < 0,001$). Переносимость терапии симвастатином форте была хорошей: средние значения печеночных ферментов и активность креатинфосфокиназы оставались в пределах нормы. Концентрация глюкозы крови через год терапии симвастатином форте снизилась на 10,5 %.

Заключение. Продемонстрированы хорошая гиполипидемическая эффективность, переносимость и высокий профиль безопасности симвастатина форте (40 мг/сут) у пациентов с ИБС и СД.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гиперлипидемия, симвастатин форте

THE EFFICIENCY OF DYSLIPIDEMIA CONTROL IN REAL CLINICAL PRACTICE AND THE POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS IN THE LONG-TERM USE OF SIMVASTATIN

F. Yu. Valikulova, I. V. Fomin
Nizhny State Medical Academy

Objective: To show the efficiency of dyslipidemia control in patients with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus (DM) in real outpatient clinical practice and the possibilities of its correction in the long-term use of simvastatin (simvastatin forte 40 mg) in one of the Nizhny Novgorod polyclinics.

Subjects and methods. The efficiency of lipid profile control was analyzed in a sample from the entire dispensary group of patients with DM ($n = 713$). Patients at highest cardiovascular risk were selected from the dispensary group and included into a group of CHD and DM. There were a total of 461 (64.7 %) such patients. Forty-three patients were identified in this group, who were matched for baseline systolic and diastolic blood pressures, age, gender, and DM duration and were found to have significant hypercholesterolemia. Simvastatin forte 40 mg was prescribed to these patients at their outpatient visit. During a year, the patient made 6 visits to his/her physician (5 visits at 6-week intervals and the sixth visit by the end of the follow-up year). The dose of simvastatin was unchanged throughout the study.

Results. In the entire dispensary group, 64.7 % of the patients had a concurrence of CHD and DM. This group of patients was at high risk for

dyslipidemia. In this group, 2.8 % had a total cholesterol (TC) level of ≤ 3.5 mmol/l; 4.7 % had a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level of < 1.8 mmol/l. The total lipid profile was analyzed in only 6.3% of the patients from the entire dispensary group. 28.6 % of the patients with type 1 DM and 21.3% of those with CHD and type 2 DM took statins. Fifty-two week therapy with simvastatin forte 40 mg showed its high efficiency in real practice in decreasing the levels of atherogenic lipids and lipoproteins: TC by 27.6 % ($p < 0.001$), LDL-C by 36.9 % ($p < 0.001$), and triglycerides by 34.3 % ($p < 0.001$) with antiatherogenic high-density lipoprotein cholesterol elevation by 15.2 % ($p < 0.001$). Simvastatin forte therapy was well tolerated: the mean values of liver enzymes and the activity of creatine phosphokinase remained within the normal range. After one-year simvastatin forte therapy, the blood concentration of glucose decreased by 10.5%.

Conclusion. Simvastatin forte (40 mg/day) demonstrated good hypolipidemic efficacy, tolerability, and high safety profile in patients with CHD and DM.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, simvastatin forte

Введение

Болезни системы кровообращения, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), — основная причина смертности и инвалидизации в экономически развитых странах [1]. К основным факторам риска ИБС относят дислипидемию, курение, депрессию, кардиометаболические расстройства (ожирение и/или сахарный диабет (СД)), артериальную гипертензию (АГ) [2]. Наличие СД у пациентов повышает риск любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в 2–4 раза по сравнению с теми, у кого нет данного заболевания [3–5].

Результаты крупных рандомизированных исследований (4S, CARE, LIPID и др.) продемонстрировали эффективность статинов у больных с ИБС в отношении профилактики сердечно-сосудистой смертности и осложнений [6–11].

Эпидемиологические и клинические исследования больных с ИБС, проведенные в разных странах, показывают, что в условиях «обычной» амбулаторной практики лишь 20–30 % всех пациентов имеют уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), соответствующий принятому «нормальному» уровню [12, 13].

Одним из показателей эффективного лечения больных с ИБС и СД является жесткий контроль дислипидемии. Проведенные рандомизированные клинические исследования и метаанализы показали, что снижение уровня ХС ЛПНП у больных с ИБС и СД более эффективно, чем у больных с ИБС. Это позволило включить в рекомендации Американской диабетологической ассоциации контроль уровня ХС ЛПНП для больных СД 2-го типа как основной подход к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, особенно при сочетании с ССЗ и уровне ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л [14].

Цель нашей работы — показать эффективность контроля дислипидемии у больных с ИБС и СД в реальной амбулаторной клинической практике и возможности ее коррекции при длительном применении симвастатина (симвастатин форте 40 мг).

Материалы и методы

Проведен анализ эффективности контроля липидного профиля в выборке всей диспансерной группы

пациентов с СД, которые наблюдались в одной из поликлиник Нижнего Новгорода. Всего в диспансерную группу включены 713 исследуемых. В диспансерной группе (возраст пациентов — от 18 до 90 лет) оказалось 40 (5,6 %) больных СД 1-го типа и 673 (94,4 %) больных СД 2-го типа, $p < 0,001$). Женщины имели СД 1-го типа в 3,2 %, а мужчины — в 2,4 % случаев. Среди больных СД 2-го типа женщины составили 71,8 %, мужчины — 28,2 %.

Анализировали показатели наличия ССЗ и их осложнений у исследуемых пациентов на основании катамнеза данных, указанных в амбулаторных картах.

Вся выборка больных СД была разделена на 4 подгруппы: 1-я — пациенты с макрососудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения); 2-я — с микрососудистыми осложнениями (ретинопатия, нефропатия, нейропатия); 3-я — с комбинированными микро- и макрососудистыми осложнениями; 4-я — больные, у которых на момент осмотра не диагностировались микро- и макрососудистые осложнения (табл. 1, 2).

ИБС диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, электрокардиографического и биохимического исследований в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов. В некоторых случаях диагноз верифицировали методами эхокардиографии, мониторинга электрокардиограммы и нагрузочных проб. Диагноз микрососудистых осложнений в выборке ставили на основании анализа амбулаторных карт и намеренно не уточняли его с помощью дополнительных методов исследования — для получения более достоверной информации о создавшейся ситуации в отношении диагностики и эффективности лечения больных СД в реальной клинической практике.

При оценке эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений в условиях поликлиники мы учитывали не только жесткий контроль уровня глюкозы (нормальный уровень натощак $< 6,0$ ммоль/л), но и нормальные показатели артериального давления (АД) и пульса. За эффективность контроля АД у больных СД мы принимали целевой уровень 130/80 мм рт. ст. Эффективность контроля пульса у больных СД обеспечивалась при частоте < 60 уд/мин у больных

Таблица 1. Различные сердечно-сосудистые осложнения в выборке больных СД (%)

Осложнения	Доля	Мужчины	Женщины	p
Макрососудистые	44,9	34,8	49,0	0,0005
Микрососудистые	5,3	8,2	4,2	0,03
Комбинированные	19,4	15,5	20,9	0,09
Нет осложнений	30,4	41,5	25,9	0,005

Таблица 2. Наличие ССЗ и их осложнений в выборке больных СД (%)

Заболевания	Доля	Мужчины	Женщины	p
АГ	99,6	99,5	99,2	0,65
ИБС	61,42	45,4	68,0	0,001
СС	30,2	27,1	31,4	0,01
ПИКС	9,7	14,0	7,9	0,01
ОНМК	4,9	3,4	5,5	0,23
АСНК	6,7	9,2	5,7	0,001

Примечание. СС – стабильная стенокардия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АСНК – атеросклероз сосудов нижних конечностей.

СД и с ИБС, для всех остальных категорий больных – до 80 уд/мин.

Больные из диспансерной группы с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений были включены в группу пациентов с ИБС и СД. Общее число таких больных составило 461 (64,7 %). Из этой группы были отобраны пациенты, схожие по исходным уровням систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), возрасту, полу, длительности СД. Математический анализ вышеназванных показателей выявил отсутствие достоверных различий и позволил сформировать группу больных ($n = 43$), у которых была обнаружена выраженная гиперхолестеринемия (табл. 3).

На амбулаторном приеме пациентам с ИБС и СД назначали симвастатин форте 40 мг и рекомендовали повторные визиты с целью контроля эффективности и безопасности лечения на протяжении года. В течение года пациент посещал врача 6 раз (5 визитов с интервалами по 6 нед, а 6-й, последний, – к концу года наблюдения). Пациенты самостоятельно приобретали лекарственные средства. Доза симвастатина не изменялась в течение всего периода исследования. Исследование проводилось после одобрения этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации и подписания информированного согласия каждым пациентом.

В исследовании оценивали: уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ); число пациентов, достигших целевого уровня показателей липидного обмена, и развитие серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Клинически значимым отклонением от нормы считалось повышение уровней печеночных трансаминаз, как минимум, в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, которая составляет 42 Ед/л для аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и 38 Ед/л для аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Также определяли уровень креатинфосфокиназы (КФК), который считался патологическим при превышении верхней границы нормы (225 Ед/л) более чем в 3 раза.

Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость изменений лабораторных показателей определяли с использованием парного критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении выборки применяли критерий Вилкоксона. Для сравнения частоты достижения целевого уровня холестерина между визитами использовали критерий χ^2 .

Результаты

Среди исследуемой выборки диспансерных больных только у 2,8 % уровень ОХС в крови не превышал 3,5 ммоль/л. Вся остальная когорта пациентов имела уровень ОХС $> 3,5$ ммоль/л. Из всей диспансерной группы только у 6,3 % пациентов имелся в лабораторных показателях весь липидный спектр.

В группе больных СД 1-го типа статины получали 28,6 %, среди пациентов с ИБС и СД 2-го типа – значительно меньше (21,3 %).

Среди всех пациентов, принимающих статины, оригинальные средства назначались в 24,3 % случаев (соотношение аторвастатин/симвастатин 1:3,5).

Таблица 3. Характеристика диспансерной группы

Показатели	$M \pm SD$ или доля (%)	p
Возраст, годы	71,7 \pm 9,2	0,42
ЧСС, уд/мин*	77,4 \pm 9,4	0,26
Среднее САД, мм рт. ст.*	162,8 \pm 22,6	0,18
Среднее ДАД, мм рт. ст.*	93,1 \pm 10,3	0,18
ФК СС:		
I	0	Недостоверно
II	62,5	0,21
III	37,5	0,37
ФК ХСН:		
I	12,0	0,18
II	52,0	0,2
III	36,0	0,12
Длительность СД, годы	10,1 \pm 8,9	0,21
Инсулинзависимый СД	12,0	0,85
Уровень ОХС, ммоль/л	5,8 \pm 1,6	0,36

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК – функциональный класс; СС – стабильная стенокардия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. * – данные указаны в виде средней арифметической \pm стандартная ошибка средней.

Остальные принимаемые лекарственные средства оказались воспроизведенными в соотношении аторвастатин/симвастатин 1:2. Средние дозировки назначаемых статинов составили по аторвастатину всего лишь 14 мг/сут, а по симвастатину – 17 мг/сут.

Проведенное исследование эффективности терапии препаратом Зокор форте 40 мг показало, что его применение сопровождается статистически значимым последовательным снижением всех уровней атерогенного липидного спектра от визита к визиту. Уровень ОХС < 4 ммоль/л рассматривался как оптимальный, 4–5,9 ммоль/л – как умеренно повышенный, ≥ 6 ммоль/л – как высокий. Все показатели липидного спектра оценивали во время 1-го и 6-го визитов.

На первом визите оптимальный уровень ОХС зарегистрирован у 11,4 % пациентов, умеренно повышенный – у 54,5 % и высокий уровень – в 34,1 % случаев. К концу исследования доля исследуемых с оптимальным уровнем ОХС составила 58,1 %, с умеренно повышенным уровнем – 41,9 %, пациентов с высоким уровнем ОХС не оказалось (табл. 4).

Таблица 4. Средние показатели уровня холестерина, глюкозы крови, системного АД

Показатели	1-й визит	6-й визит	p
ОХС, ммоль/л	5,48 ± 1,15	3,97 ± 0,70	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,39 ± 1,05	2,14 ± 0,68	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,39	1,36 ± 0,30	< 0,001
ТГ, ммоль/л	2,07 ± 1,23	1,36 ± 0,66	< 0,001
САД, мм рт. ст.	144,6 ± 18,5	132 ± 12,5	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	84,1 ± 9,1	77,5 ± 7,0	0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	7,6 ± 2,4	6,8 ± 1,8	0,005

Для анализа эффективности снижения уровня ХС ЛПНП мы разделили всю группу леченых пациентов на 3 подгруппы: с оптимальным (< 2,5 ммоль/л), умеренно повышенным (2,5–3,9 ммоль/л) и высоким (≥ 4,0 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП.

На первом визите доля пациентов с оптимальным уровнем ХС ЛПНП составила 22,7 %, с умеренно повышенным – 52,3 % и высоким уровнем – 25 %. К 6-му визиту показатели значительно изменились: оптимальный уровень был зарегистрирован у 79,1 % больных, умеренно повышенный – у 18,6 % и высокий – у 2,3 % (p = 0,00002).

Средний уровень ХС ЛПНП у исследуемых пациентов на первом визите составил 3,39 ± 1,05 ммоль/л, к 6-му визиту отмечалось его достоверное снижение до 2,14 ± 0,68 ммоль/л (на 36,8 %, p < 0,001). От визита к визиту число пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, увеличивалось. Хотя считается, что максимальный эффект снижения ХС ЛПНП достигается к концу 12-й недели лечения, в нашем ис-

следовании в течение года терапии симвастатином доля больных, достигших оптимального уровня ХС ЛПНП, постепенно увеличивалась и к окончанию исследования составила 34,9 % пациентов (рисунок).

Уровень ТГ < 1,7 ммоль/л рассматривался как оптимальный, > 1,7 ммоль/л – как повышенный. Оптимальный уровень ТГ был выявлен у 56,8 % пациентов, у остальных он оказался повышенным. К концу исследования пациентов с оптимальным уровнем ТГ стало 76,7 %, повышенный уровень сохранялся только у 23,3 % больных (p = 0,02). Отмечено статистически значимое снижение среднего уровня ТГ с 2,07 ± 1,23 до 1,36 ± 0,66 ммоль/л (p < 0,001).

1990		2020	
1	Инфекции нижних дыхательных путей	1	Ишемическая болезнь сердца
2	Болезни, связанные с диабетом	2	Большая униполярная депрессия
3	Перинатальные патологии	3	Дорожно-транспортный травматизм
4	Большая униполярная депрессия	4	Цереброваскулярные болезни
5	Ишемическая болезнь сердца	5	Хронические обструктивные болезни легких
6	Цереброваскулярные болезни	6	Инфекции нижних дыхательных путей
7	Туберкулез	7	Туберкулез
8	Корь	8	Военные действия
9	Получивший травматизм	9	Болезни, связанные с диабетом

Доля пациентов с СД и ИБС, достигших оптимального уровня ХС ЛПНП, в течение годовой терапии симвастатином форте 40 мг

Мы проанализировали также изменение уровня ХС ЛПВП у пациентов с СД и ИБС. В начале исследования нормальный уровень ХС ЛПВП был у 47,7 % больных. На фоне терапии симвастатином форте 40 мг доля пациентов, имеющих оптимальный уровень ХС ЛПВП, достигла 76,7 % (p = 0,006). Средние уровни ХС ЛПВП увеличились с 1,18 ± 0,39 ммоль/л (1-й визит) до 1,36 ± 0,30 ммоль/л (6-й визит, p < 0,006). У каждого третьего пациента (29 %) отмечалось повышение уровня ХС ЛПВП на фоне терапии симвастатином.

Наряду с изучением липидного профиля мы исследовали динамику АД и уровня глюкозы. В течение года мы не меняли дозы базисной терапии АГ и СД. Среднее значение САД на первом визите составило 144,6 ± 18,5 мм рт. ст, а к концу исследования данный показатель снизился до 132,1 ± 12,5 мм рт. ст. (p < 0,001). До начала исследования у 83,7 % больных уровень САД превышал 130 мм рт. ст. Через год терапии (6-й визит) доля пациентов, не контролирующая уровень САД, составила 48,8 % исследуемой выборки. От визита к визиту число больных с ИБС и СД, имеющих АГ и контролирующая уровень САД, увеличивалось (p = 0,001). Такая же закономерность выявлена в отношении уровня ДАД: от первого визита к окончанию исследования отмечалось его статистически значимое снижение (с 84,1 ± 9,1 до 77,5 ± 7,0 мм рт. ст., p = 0,001). На первом визите неконтролируемый уровень ДАД имели

72 % пациентов, к концу исследования – 60,5 %. Вероятно, положительная динамика снижения уровней САД и ДАД может быть связана с использованием высоких доз статинов и длительным соблюдением диеты, так как пациенты наблюдались с закономерной периодичностью.

Целевой уровень АД (130/80 мм рт. ст.) в начале исследования был установлен всего у 26 % больных, через год терапии – у 36 % пациентов ($p = 0,02$).

В реальной клинической практике у больных СД и с ИБС наиболее активно контролируется уровень глюкозы натощак. Мы проанализировали данный показатель у пациентов, включенных в исследование. Средний уровень глюкозы на первом визите составил $7,6 \pm 2,4$ ммоль/л, а к 6-му визиту этот показатель снизился и составил $6,8 \pm 1,8$ ммоль/л ($p = 0,005$). Больные были разделены на подгруппы эффективного контроля уровня глюкозы натощак ($< 6,1$ ммоль/л) и неэффективного контроля ($> 6,1$ ммоль/л). На первом визите 67,4 % пациентов имели эффективный контроль уровня глюкозы, к окончанию исследования данный показатель несколько снизился и составил 60,5 % ($p = 0,58$).

Таблица 5. Активность печеночных трансаминаз и уровней КФК на фоне лечения симвастатином форте 40 мг у больных с ИБС и СД

Показатели	1-й визит	6-й визит	<i>p</i>
КФК, Ед/л	$97,2 \pm 77,1$	$106,6 \pm 49,1$	$< 0,01$
АлАТ, Ед/л	$23,04 \pm 11,66$	$27,12 \pm 13,45$	0,06
АсАТ, Ед/л	$23,74 \pm 9,63$	$23,90 \pm 7,18$	0,45

Одним из важных показателей безопасности терапии статинами явилось отсутствие побочных реакций и серьезных осложнений. В нашем исследовании достоверных различий по динамике активности печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), а также КФК и частоте побочных эффектов в виде миопатии в течение всего периода наблюдения не выявлено. Ни у одного из пациентов к 6-му визиту не отмечено повышения уровня трансаминаз более 40 ммоль/л, т. е. трехкратного превышения нормы. Анализ содержания КФК показывает, что на первом визите средний уровень составлял $97,2 \pm 77,1$ Ед/л, а к 6-му визиту отмечено его значимое увеличение до $106,6 \pm 49,1$ Ед/л ($p < 0,01$). Такое увеличение средних показателей КФК не является патологией, так как находится в пределах нормы (табл. 5).

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что в реальной клинической практике контроль дислипидемии у больных СД и с ИБС недостаточен. Длительное применение симвастатина форте 40 мг у пациентов данной категории в рамках амбулаторной практики высокоэффективно и безопасно.

Обсуждение

При анализе диспансерной группы пациентов с СД оказалось, что риск сердечно-сосудистых осложнений у таких больных максимален, так как у 64,7 % пациентов из всей диспансерной группы выявлено сочетание ИБС и СД. Совершенно логично, что это связано с возрастом, при котором потенцируется риск развития ИБС у больных СД. В то же время СД является провокатором развития ИБС [3–5]. Известно, что у данной категории пациентов очень высок риск формирования дислипидемии [2]. Данный феномен был подтвержден и в нашем исследовании. Только 2,8 % пациентов с ИБС и СД имели уровень ОХС $\leq 3,5$ ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л отмечался всего в 4,7 % случаев. Обращает на себя внимание, что полный липидный профиль анализировался только у 6,3 % пациентов всей диспансерной группы. Неэффективный контроль дислипидемии со стороны врача приводит к низкой частоте назначения статинов. При этом обращает на себя внимание и недостаточная доза назначаемых препаратов. Аналогичные результаты были получены в Московском исследовании по статинам (Moscow Statin Survey, MSS) [15]. Пациенты с подтвержденной ИБС получали статины только в 30,1 % случаев, при этом лишь 29,8 % больных достигали целевого уровня ХС ЛПНП. Основная проблема российского здравоохранения – использование низких доз препаратов. Это прослеживается во всех областях кардиологии [16, 17]. В исследовании MSS 91 % пациентов с ИБС получали начальные дозы препаратов и только 9 % – средние дозы [15]. У поликлинического врача нет стремления к достижению стратегических оптимальных уровней всего липидного спектра. В амбулаторной практике врачи не осуществляют контроль дислипидемии, что обуславливает агрессивную стратегию лечения пациентов с СД и ИБС. Непонимание важности контроля атерогенного спектра дислипидемии определяет более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и значительно снижает эффективность терапии у данной категории больных [2].

Вторая часть проведенной работы – исследование снижения уровня дислипидемии на фоне применения симвастатина форте 40 мг – показала, что у всех пациентов отмечалось снижение уровня ОХС от первого до последнего (6-го) визита. Высокая эффективность симвастатина форте 40 мг была подтверждена в крупных клинических исследованиях 4S и HPS [8, 10]. В исследовании HPS доза симвастатина 40 мг впервые использовалась не только для лечения больных СД, но и для профилактики формирования ИБС и ее осложнений независимо от возраста, пола и интенсивности дислипидемии. Было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП хотя бы на 1 ммоль/л приводило к снижению развития сердечно-сосудистого риска на 10 % [14].

В исследовании отмечено значительное снижение концентрации ХС ЛПНП с достижением оптимального уровня (1,8 ммоль/л) к концу исследования у 32,6 % пациентов. В исследовании 4S впервые было получено снижение уровня ХС ЛПНП на 35 %. Достижение оптимального уровня липидного спектра и контролируемая терапия в течение длительного времени – залог эффективного контроля сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных СД и с ИБС на амбулаторном этапе лечения. Влияние статинов на уровень ТГ также показано в крупных исследованиях, наши результаты соответствуют многим международным и российским клиническим исследованиям по применению статинов.

Ключевым фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД является так называемая «диабетическая дислипидемия», которая характеризуется повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП, комбинацией изменениями липопротеинов высокой и низкой плотности [18, 19]. Дислипидемия играет большую роль в развитии более раннего атеросклероза и является предпосылкой к формированию сердечно-сосудистых осложнений, поражению периферических сосудов и развитию микро- и макрососудистых осложнений [20, 21].

Благодаря результатам крупных исследований было получено большое количество данных об ассоциации между низким уровнем ХС ЛПВП и ССЗ. В настоящее время наличие причинно-следственной связи между ХС ЛПВП и атеросклерозом не вызывает сомнений [22]. В общей популяции у 10 % людей отмечается низкий уровень ХС ЛПВП, а пациенты с уровнем ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,30 ммоль/л у женщин имеют повышенный риск формирования ИБС [22, 23], рестеноза после коронарной ангиопластики [24] и смерти от ССЗ при наличии таких факторов, как мужской пол [25] или СД [26]. Эпидемиологические исследования дают основания полагать, что повышение уровня ХС ЛПВП может замедлять развитие атеросклероза – возможно, через ускорение обратного транспорта холестерина. Еще одним из важных антиатерогенных свойств ХС ЛПВП является их антиоксидантная активность, а также противовоспалительное действие [27]. Этими свойствами они обладают либо напрямую, либо посредством модулирующего влияния на экспрессию некоторых белков острой фазы [22]. В клинических исследованиях доказано, что повышение уровня ХС ЛПВП на 14,7 и 18 % может быть основой регресса атеросклероза [28].

Влияние применения статинов на изменение уровня АД противоречиво. С одной стороны, по

данным метаанализа, статины снижают уровень АД [29]. При этом чем выше его исходный уровень, тем сильнее эффект статинов. Это влияние обусловлено возможностью прямого действия статинов на функцию эндотелия и растяжимость артериол, что является основой их плеiotропного вазодилатирующего и антигипертензивного действия, которое было продемонстрировано во многих клинических исследованиях, в том числе и российском исследовании ФАРВАТЕР [30]. С другой стороны, в длительном многоцентровом исследовании RHYLLIS не получено достоверного снижения уровней АД при длительном применении правастатина [31]. Регулярные визиты к врачу повышают приверженность пациентов к терапии, так как врач способен контролировать свои назначения от визита к визиту, и это может стать основой для дальнейшего снижения АД и его контроля, что позволит в последующем значительно улучшить прогноз.

В исследовании установлен недостаточный контроль уровня глюкозы среди больных СД и с ИБС, что непосредственно зависит от образа жизни, соблюдения диеты и своевременного приема сахароснижающих препаратов. Можно предположить, что со стороны пациента остается недооценка важности контроля глюкозы в последующем формировании серьезной комбинированной патологии. Очень важно на амбулаторном этапе объяснять пациенту необходимость регулярного приема лекарственных препаратов во избежание серьезных макро- и микрососудистых осложнений, для улучшения качества и прогноза жизни [32, 33].

Заключение

Эффективность терапии статинами в амбулаторной практике отдельно взятого лечебного учреждения недостаточна из-за назначения низких доз препаратов. Длительное применение симвастатина форте 40 мг у больных с ИБС и СД в амбулаторных условиях достоверно снижает атерогенные фракции липидов (ОХС, ХС ЛПНП) и приводит к нормализации липидного профиля за счет увеличения числа пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПВП. При применении стандартных доз симвастатина возможно снижение системного уровня АД, которое может быть связано с повышением приверженности к комбинированной терапии. Установлен высокий уровень безопасности применения симвастатина форте 40 мг у пациентов с ИБС и СД при длительном приеме в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Кардиоваскул тер и профил 2004;(2 приложение):1–36.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
3. Kannel W.B. Lipid, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985;110(5):1100–7.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434–44.
5. Gu K., Cowie C.C., Harris M.I. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US. Population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998;21(7):1138–45.
6. van Boven A.J., Brugemann J., de Graeff P.A. et al. The 4S study. Implications for prescribing. *Drugs* 1996;51(4):507–14.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348(9038):1339–42.
8. Haffner S.M. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20(4):469–71.
9. LaRosa J.S., He J., Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340–6.
10. Farmer J.A., Cotto A.M. Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 2003;92(1A):3i–9i.
11. Kaplan N.M. The ASCOT trial: a closer look. *J Hypertens* 2006;24(2):211–4.
12. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Кардиология* 2003;43(5):42–7.
13. Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое при-
менение симвастина и «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ИБС в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий. (СИГНАЛ-КОНТРОЛЬ). *Кардиология* 2006;46(6):10–5.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12–54.
15. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey. MSS). *Сердце* 2006;5(6):324–8.
16. Фомин И.В., Поляков Д.С. β-адреноблокаторы вчера, сегодня и завтра: смогут ли они остаться в группе основных лекарственных средств? *Системн гипертенз* 2011;8(2):36–42.
17. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечн недостат* 2011;(5):255–9.
18. Развитие принципов лечения сосудистых осложнений для снижения риска при диабете второго типа. Доклад на международном симпозиуме. Барселона, Испания, январь 2006 г. *Обзоры клин кардиол* 2008;(13):26–40.
19. Fisher M. Diabetes and atherogenesis. *Heart* 2004;90(3):336–40.
20. Colboun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685–96.
21. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007. С. 98–127.
22. Sampietro T., Bigazzi F., Dal Pino B. et al. HDL: the “new” target of cardiovascular medicine. *Int J Cardiol* 2006;108(2):143–54.
23. Miller N.E., Thelle D.S., Forde O.H. et al. The Tromso heart-study: high-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977;1(8019):965–8.
24. Shah P.K., Amin J. Low high density lipoprotein level associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85(4):1279–85.
25. Wilson R.W., Abbott R.D., Castelli W.P. High density lipoprotein cholesterol and mortality: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988;8(6):737–41.
26. Goldbourt U., Yaari S., Medalie J.H. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997;17(1):107–13.
27. Forrester J.S., Makkar R., Shah P.K. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: an update for clinicians. *Circulation* 2005;111(14):1847–54.
28. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344(8923):633–8.
29. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A. et al. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007;49(4):792–8.
30. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. *Кардиоваскул тер и профил* 2007;6(3):68–75.
31. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35(12):2807–12.
32. Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Cholesterol lowering with Simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20(4):614–20.
33. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Int Med* 1999;159(22):2661–7.