

УДК 615.217.03:616-005.4-06:616.379-008-64

ХОЛЕСТЕРИНСНИЖАЮЩИЕ, ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ И ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМНУЮ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

А.Т. Тепляков¹, А.В. Кузнецова¹, В.Н. Горюцкий², О.А. Родионова¹

¹ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

²ФГУ ВПО "Томский военно-медицинский институт" Министерства обороны России

E-mail: kuznecova-alla@list.ru

LIPID-LOWERING, PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS AND THEIR IMPACT ON MICROCIRCULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHO UNDERWENT CORONARY MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

A.T. Teplyakov¹, A.V. Kuznetsova¹, V.N. Goryutskiy², O.A. Rodionova¹

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

²Tomsk Military Medical Institute

Цель исследования: оценить показатели липидного, углеводного обмена, плеiotропные эффекты статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию. В исследование включены 44 больных ИБС с СД2 типа в стадии субкомпенсации, средний возраст – 59,7±6,5 лет. Пациентов распределили в 2 группы. Оценивались показатели физической толерантности, показатели системной гемодинамики, липидного и углеводного обмена, состояние микроциркуляции. В течение периода наблюдения пациенты 1-й группы (n=24) получали иАПФ, β-адреноблокаторы, антикоагулянты+симвастатин (в средней дозе 16,7±1,4 мг/сут); 2-й группы (n=20) – иАПФ, β-адреноблокаторы, антикоагулянты+аторвастатин (в средней дозе 10,8±0,8 мг/сут). В конце периода наблюдения в 1-й группе обследованных ТФН возросла на 24,6%, во 2-й группе – на 24,7%. В обеих группах улучшились показатели диастолической функции, тогда как систолическая функция не изменилась. Базальный кровоток в 1 и 2-й группах увеличился на 16,1 и 13,8% соответственно. Через 8 нед. приема симвастатина значимо снизились уровни ОХС – на 21,1%, ХС ЛПНП – на 28,7%, ИА – на 32,9%, ТГ – на 16,5% (p=0,001), а также наблюдалось уменьшение базального уровня глюкозы на 6,3% и постпрандиальной гликемии – на 23,5%. Во 2-й группе на фоне терапии аторвастатином – ОХС уменьшился на 15,1%, ХС ЛПНП – на 23,1% и ИА – на 35,7%. Содержание глюкозы натощак снизилось на 9,8% и постпрандиальной гликемии – на 18,2%. Использование у больных СД 2-го типа 8-недельной терапии симвастатина в средней дозе 16,7±1,4 мг/сут и аторвастатина в средней дозе 10,8±0,8 мг/сут способствует увеличению физической толерантности, улучшению показателей микроциркуляции, оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен.

Ключевые слова: сахарный диабет, статины, липидный обмен, коронарная реваскуляризация.

The aim of the study was to assess lipid and carbohydrate metabolism parameters and pleiotropic effects of statins in patients with coronary heart disease (CHD) associated with type 2 diabetes mellitus after coronary myocardial revascularization. This study included 44 CHD patients (mean age of 59.7±6.5) who had sub-compensated type 2 diabetes mellitus. The patients were randomized into two groups. Exercise tolerance, systemic hemodynamics, lipid and carbohydrate metabolism parameters, and microcirculation status were assessed. During the follow up period, patients of the first group (n=24) were taking ACE inhibitors, beta blockers, anticoagulants, and simvastatin (average dose of 16.7±1.4 mg/day); patients of the second group (n=20) were taking ACE inhibitors, beta blockers, anticoagulants, and atorvastatin (average dose of 10.8±0.8 mg/day). After the treatment, patients of the first and second groups showed increment in exercise tolerance by 24.6% and by 24.7%, respectively. The diastolic function improved in both groups, while the systolic function did not change. The basal blood flow increased by 16.1% in the first group and by 13.8% in the second group. After eight weeks of simvastatin therapy, the first group showed significant decrease in total cholesterol (TC) by 21.1%, low-density lipoproteins (LDL) by 28.7%, atherogenic index (AI) by 32.9%, triglycerides (TG) by 16.5%, glucose basal level by 6.3%, and postprandial glycemia by 23.5% (p=0.001). In the second group after atorvastatin therapy, we observed TC decrease by 15.1%, LDL decrease by 23.1%, AI decrease by 35.7%, glucose basal level decrease by 9.8%, and postprandial glycemia decrease by 18.2%. The study showed that eight-week simvastatin therapy at the average dose of 16.7±1.4 mg/day and atorvastatin therapy at the average dose of 10.8±0.8 mg/day in type 2 diabetes mellitus patients resulted in exercise tolerance increase, microcirculation improvement, and positive impact on lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: diabetes mellitus, statins, lipids metabolism, myocardial revascularization.

Введение

Известно, что наличие сахарного диабета 2-го типа (СД типа 2) увеличивает риск развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний в 2–4 раза [2, 14, 15]. Атеросклероз, как патогенетическая основа последних, по сравнению с “недиабетической” популяцией, развивается у пациентов с СД в среднем на 10 лет раньше, прогрессирует быстрее и чаще дает осложнения [9, 16, 18, 19, 22, 23]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом, достигает 70–75% [13].

Среди факторов повышенного риска возникновения атеросклероза у больных СД дислипидемия является наиболее значимым. Если при СД 1-го типа к нормализации нарушений липидного обмена приводит хороший контроль гликемии, то при СД 2-го типа контроль гликемии мало влияет на дислипидемию. По данным исследования UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study), интенсивный контроль гликемии у больных СД 2-го типа снижал риск микрососудистых осложнений, но не оказывал существенного влияния на макрососудистые осложнения и общую смертность [17]. В этой связи лечение и профилактика атеросклероза у больных СД 2-го типа является важной задачей современной медицины. Эффективность статинов в снижении риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД подтверждена рядом исследований. Первое указание на то, что снижение общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) способно улучшить прогноз больных диабетом, страдающих ИБС, получено в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994). По результатам этого исследования, снижение ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением риска коронарных событий и у больных СД, и у лиц без диабета. Однако польза снижения липопротеинов у диабетиков оказалась выше, чем у лиц без диабета (риск коронарной смерти и инфаркта миокарда снижался на 55 и 32% соответственно) [4, 10]. И все же, несмотря на многочисленные свидетельства эффективности применения статинов класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с СД, приводимые в литературе, вопросы выбора холестеринснижающего препарата и его оптимальной дозировки в разных клинических ситуациях остаются по-прежнему актуальными. К сожалению, приходится констатировать, что в России статины применяются лишь у небольшой части пациентов с ИБС, которым они показаны, и у еще меньшей части пациентов достигаются целевые цифры холестерина [8]. Так, по данным Moscow Statin Survey (2004–2005), в Москве статины получали только около 30% от числа тех, кому они были показаны, а среди пациентов, получавших статины, целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у 29,8% [11]. Меньше всего процент лечения статинами и достижения целевого уровня ХС ЛПНП отмечен у лиц со стабильной ИБС без осложнений и у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Еще хуже положение дел с назначением статинов обстоит по России в целом: как было показано в эпидемиологической части исследования ОСКАР–2006, пациентам высокого риска в общей поликлинической практике статины назначали чуть более 5%, а целевых значений ХС

ЛПНП достигли только 4,3% больных [12]. Исходя из сказанного, становится очевидным, что профилактика ССО у больных СД должна включать не только адекватный контроль уровня гликемии, но и мероприятия, позволяющие эффективно и комплексно воздействовать на факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза, ИБС. В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы рационального выбора лекарственных средств, позволяющих не только улучшить клиническое состояние пациентов, но и снизить сердечно-сосудистый риск [3, 21]. Цель работы: оценка динамики показателей липидного спектра крови, плеiotропных клинических эффектов симвастатина и аторвастатина на фоне антиангинальной терапии в комбинации с сахароснижающими препаратами у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию.

Материал и методы

В исследование включены 44 больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в т.ч. 32 (72,7%) мужчин и 12 (27,3%) женщин в среднем возрасте $59,7 \pm 6,5$ лет и гиперхолестеринемией $>4,5$ ммоль/л. У всех больных выполнена коронарная реваскуляризация давностью $4,2 \pm 2,3$ лет. Пациентов рандомизировали в 2 группы, 1-я группа ($n=24$) получала стандартную антиангинальную терапию+симвастатин (вазилип, KRKA, Словения) в средней дозе $16,7 \pm 1,4$ мг/сут; 2-я группа пациентов ($n=20$) в дополнение к стандартной антиангинальной терапии получала аторвастатин (аторис, KRKA, Словения) в средней дозе $10,8 \pm 0,8$ мг/сут.

Большинство обследованных перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ), в том числе повторный (в 1-й группе – 12,5%, во 2-й – 25%). В обеих группах – у 83,3% и 90% пациентов соответственно были приступы стенокардии III ФК.

В обеих группах сопоставимо по частоте диагностировалось ожирение различной степени выраженности. В 1-й группе 1-я степень ожирения (ИМТ >30) диагностировалась у 83,3%, 2-я (ИМТ >35) – у 16,7% обследованных. Во 2-й группе 1-я степень ожирения имела место у 70% пациентов, 2-я степень – у 30%. Длительность СД 2-го типа в среднем составляла $8,9 \pm 1,1$ года. В 1-й группе 25% пациентов получали диабетон МВ однократно в сутки в средней дозе $60,0 \pm 8,4$ мг/сут, 41,6% пациентов – метформин в средней дозе $1105,2 \pm 325$ мг/сут один–три раза в день, остальные 33,4% участника – комбинированную терапию. Во 2-й группе 30% обследованных получали диабетон МВ однократно в день в средней дозе $55,0 \pm 7,2$ мг/сут, 45% пациентов – метформин в средней дозе $1038,8 \pm 5,4$ мг/сут один–три раза в день, 25% – комбинированную терапию. Подбор дозы гипогликемических средств осуществлялся до назначения статинов при участии эндокринолога, и режим приема препаратов, а также режим питания не менялись в ходе лечения. Показатель базального уровня гликемии на фоне приема пероральных гипогликемических препаратов (производных сульфонилмочевины и/или метформин) колебался в пределах $6,7 \pm 0,2$ ммоль/л и постпрандиального – $9,8 \pm 0,4$ ммоль/л, отражая стадию субкомпенсации.

Индивидуальный подбор дозы статинов осуществлялся с учетом показателей липидного спектра крови. Доза препарата не изменялась в ходе всего периода лечения. Показатели липидного спектра, уровни базальной, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина оценивались в динамике. Безопасность проводимой гипополипидемической терапии контролировали определением уровней АСТ, АЛТ, С-реактивного белка (СРБ).

Из физических и гемодинамических параметров использовали уровень физической толерантности (ТФН) с помощью нагрузочной ступенчатой велоэргометрии (велоэргометр фирмы "Siemens-Elema") и теста 6-минутной ходьбы в динамике. Состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате фирмы "Transonic System Inc." (США), параметры сердца – ультразвуковым исследованием (УЗИ) на аппарате "Aloka SSD-5500 SV" (Япония). Кроме того, до и после курса лечения определяли качество жизни пациентов с помощью Миннесотского опросника.

В исследование не включали больных ИБС с декомпенсированным СД и/или лиц, которым требовалось лечение инсулином, перенесших в ближайшие 6 месяцев до начала исследования острый ИМ и/или мозговой инсульт; пациентов с повышенными в 3 раза от верхней границы нормы уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаргатаминотрансферазы (АСТ), а также с содержанием в крови ТГ >4,5 ммоль/л.

Пациенты включались в исследование на основании добровольного информированного согласия. Планируемое исследование согласовано с локальным этическим комитетом.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Математический анализ данных включал оценку значения среднего (М) и ошибки среднего (m), а также уровня статистической значимости сравниваемых показателей по t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По окончании терапии в 1-й группе пациентов, принимавших симвастатин, ТФН возросла на 24,6%, а время переносимости нагрузки увеличилось на 25% ($p=0,047$). По данным теста 6-минутной ходьбы, прирост ТФН составил 20,9% (с $318,2 \pm 7,6$ до $384,9 \pm 9,3$ м). Качество жизни в 1-й группе улучшилось, о чем свидетельствовал прирост оценочных баллов Миннесотского опросника на 19,4% – с $32,4 \pm 6,3$ до $26,1 \pm 5,9$ ($p=0,048$). Во 2-й группе ТФН увеличилась на 24,7%, достигнув $64,1 \pm 8,3$ Вт ($p=0,004$). При этом суммарное время нагрузки возросло на 24,3% – с $10,3 \pm 1,4$ до $12,8 \pm 1,7$ мин. По данным теста 6-минутной ходьбы, дистанция увеличилась на 20,2% – с $326,1 \pm 8,4$ до $392,1 \pm 9,1$ м. Одновременно на 26,4% улучшились показатели качества жизни – с $50,7 \pm 6,8$ до $37,3 \pm 7,1$ баллов ($p < 0,05$).

В ходе терапии симвастатином отмечены тенденции к улучшению соотношения раннего и позднего трансмитрального потоков на 11,1% (до $1,0 \pm 0,1$ у.е.) и уменьше-

нию ВИР на 5,8% (до $114,7 \pm 5,7$ мс). Во 2-й группе регистрировались схожие изменения диастолической функции ЛЖ. Так, I тип диастолической дисфункции диагностирован у большинства – 12 (60%) пациентов. К исходу 8-недельной курсовой терапии отмечена тенденция к улучшению соотношения раннего и позднего трансмитрального потоков до $1,1 \pm 0,1$ и ВИР – до $112,1 \pm 5,1$ мс. Статистически значимых изменений показателей систолической функций ЛЖ в ходе терапии статинами не произошло.

Нарушения липидного обмена у обследованных больных исходно проявлялись повышенным содержанием в сыворотке крови ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, ИА в сравнении с целевыми значениями. Через 8 недель терапии симвастатином в 1-й группе пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровней ОХС – на 21,1%, ХСЛПНП – на 28,7%, ИА – на 32,9% ($p=0,001$), а также снижение содержания ТГ на 16,5% ($p=0,005$), таблица 1. Увеличилось до 54,2% число пациентов с возросшими значениями антиатерогенного ХС ЛПВП. При этом целевые уровни липидного спектра крови на фоне симвастатина в средней дозе $24,0 \pm 4,0$ мг/сут достигнуты у 5 (20,8%) больных. У больных, получавших вазилип в средней дозе $16,7 \pm 1,4$ мг/сут, такой результат имел место у 4 (16,7%) пациентов. Вместе с тем, гипертриглицеридемия сохранялась на уровне $>1,77$ ммоль/л. У остальных 15 (62,5%) пациентов, получавших симвастатин в средней дозе $14,7 \pm 1,3$ мг/сут, достичь целевых значений липидного спектра в течение 8 недель терапии не удалось.

В литературе имеются данные, посвященные оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Вазилип® (КРКА). Так в открытом исследовании ОСКАР, в котором приняли участие 7098 пациентов с ИБС, в течение 8 недель приема Вазилипа в дозе 20 мг/сут наблюдали снижение ОХС на 22,7%, ЛПНП – на 26,7%, ТГ – на 24%, что сопровождалось уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений на 33% [12]. Положительное влияние Вазилипа в дозе 5–10 мг/сут на морфофункциональные параметры сердца и вазодилатирующую функцию эндотелия у пациентов с ИБС в возрасте $75,4 \pm 2,2$ года показано в исследовании Г.Г. Ефремушкина с соавт. [5]. Авторы установили, что после курсовой терапии Вазилипом статистически значимо улучшились эхокардиографические показатели (уменьшение размеров и объема ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ). В исследовании Л.Г. Гоноховой [1] назначение Вазилипа в дозе 10–20 мг/сут в течение 12 нед. у больных СД 2-го типа привело к достижению целевых уровней ОХС, ХС-ЛПНП у 60% больных.

Во 2-й группе регистрировался регресс гиперхолестеринемии: снижение ОХС на 15,1%, ХС ЛПНП – на 23,1% и ИА – на 35,7% ($p=0,001$); гипертриглицеридемия снижалась несущественно (табл. 2). У 3 (15%) пациентов с изолированной ГХС, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, достигнут целевой уровень ОХС. У 2 (10%) других пациентов значения ОХС, ХСЛПНП снизились до референтной нормы, но при этом сохранился повышенный уровень ТГ $>1,77$ ммоль/л.

В многоцентровом, открытом исследовании аторвастатина "АТЛАНТИКА" продолжительностью 24 нед., в ко-

Таблица 1

Влияние 2-месячного приема симвастатина в средней дозе 16,7±1,4 мг/сут на состояние липидного спектра крови (M±m)

Показатели	Исход	Курс	Δ, %
ОХС, ммоль/л	6,2±0,2	4,9±0,2***	-21,1
ТГ, ммоль/л	2,5±0,2	2,0±0,1*	-16,5
ЛПНП, ммоль/л	4,0±0,2	2,9±0,2***	-28,7
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,1	2,5
ИА, у.е.	4,6±0,2	3,4±0,2***	-26,1

Примечание: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИА – индекс атерогенности; ИМТ – индекс массы тела; * – $p < 0,01$; *** – $p < 0,0001$.

Таблица 3

Динамика показателей базальной и постпрандиальной гликемии, уровня СРБ на фоне терапии симвастатином или аторвастатином (M±m)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	исходно	курс	Δ, %	исходно	курс	Δ, %
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±0,4	6,3±0,3	-5,9	6,7±0,3	6,1±0,3	8,9
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,8±0,7	7,5±0,5*	-23,5	8,8±1,2	7,2±0,6*	18,2
СРБ, мг/л	5,1±0,9	3,2±0,7*	-37,3	4,6±0,9	3,7±0,5*	-19,6

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; * – $p < 0,05$.

торое вошли 655 пациентов, рандомизированных в 3 группы, также изучались его липидснижающие эффекты в фиксированной и титруемой дозах [6]. В группе А больные получали Аторис в дозе 10 мг в течение 6 мес.; в группе В начальная доза препарата 10 мг титровалась до 20–40–80 мг с учетом достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на протяжении 6 мес.; группа С служила контролем, в ней проводилась обычная терапия, которую назначали пациентам после рандомизации, включая липидснижающие препараты. В результате показано, что фиксированная доза Аториса (10 мг) в течение 24 нед. уменьшила уровень ХС-ЛПНП на 31,1%, тогда как в группе титрования дозы ХС-ЛПНП снизился на 38,6%, а в контрольной группе (другие статины) – на 24,8%. В группе титрования 73% больных достигли целевого уровня ХС-ЛПНП, в то время как в группе контроля – лишь 39%. Полученные результаты в нашем исследовании, длившемся 8 нед., вполне сопоставимы с таковыми цитируемых авторов [1, 5, 12].

В литературе имеются указания на то, что на фоне терапии статинами увеличивается риск манифестации СД. Абсолютное снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов из группы высокого риска перевешивает незначительное повышение частоты развития сахарного диабета [20]. В нашем исследовании у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа на фоне терапии симвастатином мы отметили тенденцию к снижению базального уровня глюкозы сыворотки крови – с 6,7±0,4 до 6,3±0,3 ммоль/л, что составило 6,3%. Уровень постпрандиальной гликемии статистически значимо снизился на 23,5% (с 9,8±0,7 ммоль/л до 7,5±0,5 ммоль/л; $p=0,035$), таблица 3. Показатель гликированного гемоглобина

Таблица 2

Влияние 2-месячного курсового приема аторвастатина в средней дозе 10,8±0,8 мг/сут на показатели липидного спектра у больных СД 2-го типа (M±m)

Показатели	Исход	Курс	Δ, %
ОХС, ммоль/л	5,8±0,2	5,0±0,2*	-15,1
ТГ, ммоль/л	2,6±0,3	2,3±0,3	-11,3
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,1	2,8±0,2*	-23,1
ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,1	1,1±0,1	9,2
ИА, у.е.	4,2±0,5	2,7±0,3*	-35,7

Примечание: * – $p < 0,01$.

Таблица 4

Влияние 8-недельной курсовой терапии симвастатином и аторвастатином на состояние микроциркуляции (M±m)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	Исход	Курс	Δ, %	Исход	Курс	Δ, %
ПМ, пф.ед.	3,1±0,3	3,6±0,3*	6,1	2,9±0,4	3,3±0,3*	13,8
Окклюзионная проба						
МПК, пф.ед.	9,4±1,2	8,7±1,6	-7,5	10,6±0,9	9,1±1,2*	-14,2
РКК, %	303,2±34,0	241,7±33,2*	-20,3	365,5±31,2	275,8±27,2*	-24,5
ВВ, с	141,4±11,4	113,8±9,8*	-19,5	136,1±10,7	111,5±9,7*	-18,1

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; МПК – максимальный постокклюзионный кровоток; РКК – резерв капиллярного кровотока; ПКК – прирост капиллярного кровотока; ВВ – время восстановления гемоперфузии; * – $p < 0,05$.

уменьшился на 0,7%. Во 2-й группе пациентов также имелась тенденция к снижению показателей базальной гликемии на 9,8% (с 6,7±0,3 до 6,1±0,3 ммоль/л) и статистически значимое уменьшение постпрандиальной гипергликемии на 18,2% (с 8,8±1,2 до 7,2±0,6 ммоль/л; $p=0,044$). Уровень гликированного гемоглобина снизился с 7,1 до 6,3% ($p < 0,05$).

Кроме того, этому сопутствовало статистически значимое снижение уровня СРБ на 37,3% ($p=0,041$) и 19,6% ($p=0,048$) в 1 и 2-й группах соответственно. Учитывая имеющиеся сведения о положительном влиянии применения статинов на частоту развития макрососудистых осложнений как в отсутствие СД, так и при его наличии, можно констатировать, что небольшое увеличение риска развития СД уравновешивается их положительным влиянием на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у большинства пациентов. Думается, что полученные в ходе выполнения мета-анализа результаты не должны влиять на принятие решения врачом об использовании статинов при наличии соответствующих показаний, т.е. у больных с подтвержденным ССЗ или лиц со средним либо высоким риском развития таковых. Возможность развития СД необходимо учитывать при решении вопроса о применении статинов у лиц с низким риском развития осложнений ССЗ и в тех случаях, когда эффективность применения статинов не была доказана [20].

В доступной литературе представлено мало данных и о влиянии статинов на микроциркуляцию. Так, в частности, проф. В.С. Задионченко и соавт. (2011) показали, что у пациентов с острым коронарным синдромом приме-

нение розувастатина способствовало регрессу нарушений гемодинамики. Пациенты с застойным типом МЦ полностью исчезали на фоне лечения розувастатином, а число больных со стазическим типом уменьшалось на 12,9%. Распространенность спастического гемодинамического типа МЦ уменьшалась на 4,2%. Хорошо поддавался коррекции спастико-гиперемический тип МЦ, который трансформировался в спастический и нормоциркуляторный. На фоне лечения розувастатином на 38,7% увеличилось число больных с нормоциркуляторным гемодинамическим типом, что убедительно свидетельствовало об улучшении состояния микроциркуляции. Последнее происходило как за счет уменьшения стаза крови в периферических сосудах, так и благодаря нормализации собственной гладкомышечной активности микрососудов [7].

В нашем исследовании у больных, получавших симва-статин, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, исходно установлены следующие особенности типов микроциркуляции (МЦ): нормоциркуляторный – у 5 (20,8%), гиперемический – у 4 (16,7%), застойно-стазический – у 2 (8,3%) и спастический – у 13 (54,2%) пациентов. Анализ показателей состояния микроциркуляции (МЦ) в ходе 8-недельного курсового лечения симва-статином выявил улучшение значений базального кровотока на 16,1% (с $3,1 \pm 0,3$ до $3,6 \pm 0,3$ пф. ед.). Резерв капиллярного кровотока (РКК) уменьшился на 20,3% (с $303,2 \pm 34,0$ до $241,7 \pm 33,2$; $p=0,046$). В результате наступивших улучшений гемодинамики увеличилась на 29,2% (с 5 до 12 человек) доля пациентов с нормоциркуляторным гемодинамическим типом МЦ, а количество пациентов со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции снизилось. Время восстановления кровотока (ВВК) тканевой гемоперфузии до исходного уровня сократилось на 19,5% – с $141,4 \pm 11,4$ до $113,8 \pm 9,8$ с ($p<0,05$), таблица 4.

Во 2-й группе, получавшей аторвастатин, к окончанию терапии регистрировалась тенденция к улучшению показателей ПМ на 13,8% (с $2,9 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,3$ пф. ед.). По данным окклюзионной пробы определялось статистически значимое ($p=0,041$) снижение РКК на 24,5% (с $365,5 \pm 31,2$ до $275,8 \pm 27,2$) и ВВ гемоперфузии на 18,1% (с $136,1 \pm 10,7$ до $111,5 \pm 9,7$ с).

В целом, к окончанию проспективного 8-недельного наблюдения отмечались положительные изменения структуры гемодинамических типов микроциркуляции. Так, доли больных с нормоциркуляторным и гиперемическим типами МЦ увеличились на 40 и на 15% ($p<0,05$). В то же время имела место тенденция к уменьшению числа пациентов со спастическим и застойно-стазическим типами МЦ на 10 и 5% соответственно. Анализ установленных нами положительных изменений параметров гемомикроциркуляции в ходе терапии статинами позволил трактовать их как позитивные микрогемодинамические проявления плеiotропных эффектов статинов. Вместе с тем механизмы этих изменений гемомикроциркуляции у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, не вполне ясны и требуют дальнейших хорошо спланированных долгосрочных исследований на солидных когортах пациентов.

Показатели активности АЛТ, АСТ, КФК в плазме крови

на фоне лечения статинами в обеих группах сохранялись в пределах допустимых значений и не требовали отмены препаратов или уменьшения дозировки.

Заключение

Установлено, что у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию, использование 8-недельной терапии симва-статином в средней дозе $16,7 \pm 1,4$ мг/сут и аторвастатином в средней дозе $10,8 \pm 0,8$ мг/сут оказывало безусловное положительное влияние на липидный спектр крови, так как в обеих группах у части пациентов статистически значимо снижались уровни ОХС, ХС ЛПНП, ИА. Особо обращала внимание возможность под влиянием 8-недельной терапии статинами повышения уровня антиатерогенного ХС ЛПВП (на 16,7% – в 1-й группе и на 25% – во 2-й группе пациентов).

По окончании терапии в 1-й группе пациентов, принимавших симва-статин, ТФН статистически значимо возросла на 24,6%, во 2-й группе – на 24,7% ($p=0,004$).

К окончанию наблюдения отмечались положительные изменения структуры гемодинамических типов микроциркуляции. Анализ показателей МЦ в ходе терапии симва-статином выявил улучшение значений базального кровотока на 16,1%. Резерв капиллярного кровотока уменьшился на 20,3% ($p=0,046$). В результате этого увеличилось на 29,2% количество пациентов с нормоциркуляторным гемодинамическим типом МЦ, а число пациентов со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции уменьшилось.

Во 2-й группе, получавшей аторвастатин, к окончанию терапии определялось статистически значимое ($p=0,041$) снижение РКК на 24,5%, а время восстановления гемоперфузии – на 18,1%.

У больных ИБС, сочетавшейся с СД 2-го типа, на фоне терапии статинами мы отметили статистически значимое снижение постпрандиальной гликемии на 23,5 и 18,2% соответственно.

Таким образом, результаты настоящего исследования, помимо гиполлипидемического действия, продемонстрировали положительное влияние статинов на углеводный обмен, микроциркуляцию и толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию.

Литература

1. Гонохова Л.Г. Коррекция нарушений липидного обмена у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиоваск. тер. и профил. – 2006. – № 5 (4). – С. 105–110.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (4-е изд-е) [Электронный ресурс]. – М., 2009. – URL: <http://www.twirpx.com/files/medicine/endocrinology/?show=downloads>. (обращение 02.07.2012).
3. Дедов И.И., Александров Ан.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: необходимость совместных действий // Форум. Ишемическая болезнь сердца. – 2002. – С. 1–5.

4. Жданова И.В., Барац С.С., Цвиренко С.В. и др. Влияние гиполипидемических препаратов на показатели гемостаза и микроциркуляцию при лечении атеросклероза // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 8–11.
5. Ефремушкин Г.Г., Михайлова О.Ю., Антропова О.Н. и др. Применение симвастатина (Вазилип, КРКА) у пожилых больных с ишемической болезнью сердца // Рус. мед. журн. – 2005. – № 7. – С. 2–3.
6. Ежов М.В. Польза применения высоких доз аторвастатина в профилактике коронарных осложнений // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 121–125.
7. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 85–90.
8. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР–Angina Treatment Pattern) // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 9–15.
9. Осиев А.Г., Гражданкин И.О. Чрескожные коронарные вмешательства у больных сахарным диабетом: Нельзя игнорировать очевидного [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.infarktu.net> (дата обращения: 06.05.2011).
10. Панов А.В., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз: тактика гиполипидемической терапии // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 6–9.
11. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS) [Электронный ресурс] // Сердце. – 2006. – № 6. – URL: http://rmj.ru/articles_4261.htm. (дата обращения 02.07.2012).
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С. 58–63.
13. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных СД 2 типа и методы их коррекции // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 480.
14. Betteridge D.J. Epidemiology of the cardiac complications of type 2 diabetes mellitus // Medicographia. – 2001. – Vol. 15. – P. 95–99.
15. Gerstein H.C. Epidemiology of heart disease in diabetes // Stanley W.C., Ryden L. (eds). The Diabetic Coronary Patient. – London: Science Press. – 1999. – Vol. 32. – P. 3–12.
16. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1134–1146.
17. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projections // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 1414–1431.
18. Nathan D.M., Meigs J., Singer D.E. The Epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? // Lancet. – 1997. – Vol. 350 (Suppl. 1). – P. S4–S8.
19. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view // Diabetes Metab. Rev. – 1987. – Vol. 3. – P. 463–524.
20. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 735–742.
21. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, suppl 1. – P. 13–60.
22. Wilson P.W.F., Anderson K.M., Kannel W.B. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Elderly: the Framingham Offspring Study // Am. J. Med. – 1986. – Vol. 80, suppl. 5A. – P. 3–9.
23. Wingard D.L., Barrett-Connors E., Criqui M.H. et al. Clustering of Heart Disease Risk Factors in Diabetic Compared to Nondiabetic Adults // Am. J. Epidemiol. – 1983. – Vol. 117. – P. 19–26.

Поступила 15.07.2011

Сведения об авторах:

Тепляков Александр Трофимович, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Кузнецова Алла Владимировна, канд. мед. наук, н.с. отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kuznecova-alla@list.ru.

Родионова Оксана Александровна, аспирант отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Горюцкий Виталий Николаевич, канд. мед. наук, зам. начальника учебного отдела ФГУ ВПО “Томский военно-медицинский институт” Министерства обороны РФ.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Кирова, 49.

E-mail: gorvis@mail.ru.