

УДК (616.379-008.64+616-056.5)-085.272.4

## ПРОБЛЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.Н. Смирнова<sup>1</sup>, Л.А. Завражных<sup>2</sup>, Е.Ю. Рожина<sup>1</sup>, И.Н. Рямзина<sup>1</sup>,<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава»,<sup>2</sup>ЗАО «Курорт Усть-Качка», г. Пермь

При сахарном диабете 2-го типа (СД 2) происходят не только количественные, но и качественные изменения параметров липидного обмена. Авторами представлены результаты изучения нарушения липидного обмена у больных с абдоминальным ожирением в сочетании с СД 2, с СД 2 и артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Согласно современным стратегиям у пациентов с СД 2 снижение холестерина липопротеидов низкой плотности считается первичной целью лечения. Эффективность статинов при СД 2 имеет обширную доказательную базу и рекомендации ведущих клинических организаций.

The quantitative and qualitative changes of parameters of lipid exchange take place at diabetes mellitus, 2nd type (DM 2). The authors give the results of studying of lipid exchange defect of patients with abdominal liquefaction in combination with MD 2, with MD 2 and arterial hypertension, and ischemic heart disease. According to the modern strategies the first aim of treatment of patients with DM 2 is considered to be the reduction of cholesterol of lipoproteins of low density. The effectiveness of statins at DM 2 is well-proved and recommended by leading clinical organizations.

**С**ахарный диабет типа 2 (СД 2) в настоящее время относится к числу наиболее распространенных заболеваний и характеризуется неуклонным ростом числа больных, превысившее все расчетные параметры. Высокий риск сосудистых осложнений у таких больных дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить СД 2 к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). При этом каждые 6–7 пациентов из 10 погибают от сердечно-сосудистой патологии, что в

2–4 раза выше, чем в общей популяции. По данным ВОЗ, в экономически развитых странах, в том числе и в России, в структуре общей смертности 55% занимает смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основном за счет инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

В течение последних 20 лет во многих странах мира принимаются национальные программы по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основой которых является выяв-

ление и коррекция гиперлипидемий, как глобального фактора риска среди взрослого населения. Если следовать результатам международных исследований и рекомендациям, то 60% трудоспособного населения России требуют гиполипидемической диеты, а 15–20% – и медикаментозное лечение нарушенный липидного обмена.

Немногие эпидемиологические исследования и повседневные клинические наблюдения показывают, что в России до сих пор применение статинов не вошло в практику здравоохранения. Оказалось, что статины получали 0,6% больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающие стенокардией (т. е. люди с заведомо выраженным коронарным атеросклерозом) [5].

Несмотря на высокий риск развития ССЗ и смерти от этих заболеваний при наличии СД, липидснижающая терапия врачами не проводится, поскольку у таких больных уровень в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), обычно практически не отличается от аналогичного показателя в общей популяции. Это объясняется особенностью липидных нарушений, инициатором которых является инсулинрезистентность. Инсулинрезистентность, которая является патогенетической сущностью СД 2-го типа и абдоминального ожирения, стимулирует липолиз абдоминальной жировой ткани, что приводит к выбросу большого количества свободных жирных кислот (СЖК) непосредственно в воротную вену. Они служат субстратом для синтеза триглицеридов (ТГ) печенью и избыточной продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Под воздействием фермента печеночной липазы ЛПОНП превращаются в мелкие и плотные частицы ЛПНП. Повышенная атерогенность этих частиц прямо связана с их длительной циркуляцией в крови, за счет снижения связывания с клеточными рецепторами ЛПНП. Высокая концентрация в плазме и малые размеры частиц облегчают проникновение в субэндотелиальное пространство. «Малые, плотные» ЛПНП, подверженные более быстрому окислению, захватываются макрофагами и превращают их в обогащенные холестерином «пенистые» клетки. В то же время элиминация ЛПОНП и ЛПНП при инсулинрезистентности снижена, вследствие уменьшения активности липопротеидлипазы. Этот фермент находится под влиянием уровня инсулина, а в условиях инсулинрезистентности становится к нему малочувствительным. Уровень ЛПВП снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся в процессе липолиза ЛПНП и ЛПОНП. В результате этого уменьшается концентрация ЛПВП – основных частиц, осуществляющих обратный транспорт ХС [1]. Таким образом, при СД 2-го типа происходят не только количественные, но и качественные изменения параметров липидного обмена.

Мы изучили нарушения липидного обмена у больных с абдоминальным ожирением (О) в сочетании с СД 2-го типа, с СД 2-го типа и АГ и ИБС (таблица). При оценке средних показателей в группах можно отметить низкий уровень ХС ЛПВП, выраженную гипертриглицеридемию и умеренно повышенные значения ХС и ХС ЛПНП. Еще один фактор риска, который может рассматриваться в качестве потенциальной цели лече-

ния, является и ХС не-ЛВП. Этот показатель включает в себя триглицеридсодержащие липопротеиды, в том числе ЛП промежуточной и очень низкой плотности, и представляет собой разность между ОХС и ХС ЛВП и тесно коррелирует с содержанием апопротеина В.

**Таблица. Сравнение метаболических показателей в группах больных с абдоминальным ожирением**

	1 группа СД+О+АГ (n=40)	2 группа СД+О (n=26)	3 группа О+АГ (n=30)	4 группа ИБС (n=40)	p
ХС	5,56±1,34	5,39±1,13	4,83±1,2	6,7483±0,27	1-3,4<0,1
ХС ЛПНП	3,03±0,97	3,1±1,15	3,05±1,05	4,21±0,22	1,2,3 -4<0,05
ХС ЛПВП	1,08±0,26	1,11±0,32	1,04±0,22	1,26±0,97	нз
ТГ	2,71±2,05	2,36±0,73	1,56±0,37	2,16±0,14	1,4 -3<0,05
ХС не ЛПВП	4,46±0,98	4,22±1,01	3,81±0,96	5,30±0,87	1-3,4<0,05

В лабораторной практике в качестве «нормальных» значений липидов используются показатели, принятые за оптимальные параметры у здоровых лиц – общий ХС – менее 5 ммоль/л; ХС ЛНП – менее 3 ммоль/л; ХС ЛВП – более 1 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин; ТГ – менее 2,3 ммоль/л. При сравнении наших показателей в группах больных с различными признаками метаболического синдрома и СД 2-го типа и «нормой» липидов для здоровых лиц не отмечается значительных расхождений, в отличие от группы больных ИБС. Наш опыт показывает, что данный факт «почти нормы» является немаловажным в отказе назначения липидкорректирующей терапии больным СД 2-го типа.

Согласно современным стратегиям у пациентов с СД 2 снижение холестерина ЛПНП считается первичной целью лечения [2]. И NCEP–АТР–III (National Cholesterol Education Panel – Adult Treatment Panel III), и Американская диабетологическая ассоциация (АДА) рекомендуют лечение статинами всем больным СД 2 без явного ССЗ с уровнем холестерина ЛПНП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л) до первичной цели 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Если уровень холестерина ЛПНП находится между 100 и 129 мг/дл, показана терапия статинами до сокращения холестерина ЛПНП, по крайней мере, на 30–40%. Кроме того, рекомендуется начинать терапию статинами независимо от исходного уровня холестерина ЛПНП пациентам, имеющим высокий или очень высокий риск сердечно–сосудистых осложнений, и пациентам с явным ССЗ.

Следует заметить, что эффективность статинов при СД 2-го типа имеет обширную доказательную базу и рекомендации ведущих клинических организаций. Значимой вехой является исследование HPS (Heart Protection Study 2003 г.) в которое были включены 5963 больных СД, а также 14 753 больных с периферическим атеросклерозом без СД. У 51% больных СД имелись признаки ИБС, а у 49% отсутствовали проявления любого поражения. Уровень общего ХС в крови составлял не менее 3,5 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в группы применения симвастатина (40 мг/сут.) и плацебо. Средняя продолжительность лечения составила 5 лет. Анализ появления первого неблагоприятного клинического исхода, связанного с поражением коронарных артерий, показал, что в целом

прием симвастатина по сравнению с плацебо статистически значимо снижал данный показатель на 27%, вне зависимости от наличия атеросклероза. При СД применение симвастатина статистически значимо снижало коронарную смертность (на 20%) и частоту развития первого нефатального ИМ – на 37%. Риск сосудистых осложнений снизился на 33% среди больных СД без признаков атеросклероза и на 27% среди 2426 пациентов с СД, у которых исходный уровень ХС ЛПНП был ниже 3 ммоль/л. Степень снижения ЛПНП у пациентов с СД и без него была одинаковой. Ретроспективный анализ пациентов позволил выделить две группы (с НВА1с более и менее 7%), и оказалось, что эффект симвастатина не зависел от степени компенсации углеводного обмена. Таким образом, у больных с СД применение статинов статистически значимо снижает риск развития тяжелых ССЗ даже в отсутствие гиперхолестеринемии или клинических признаков ИБС [6].

Отрицает ли назначение статинов немедикаментозные рекомендации, касающиеся питания и образа жизни? Они остаются «фундаментом» лечения. Строгость диетических рекомендаций зависит от степени ГЛП и сопутствующих факторов риска. Однако надо помнить, что строгая диета может снизить уровень ХС ЛПНП на 5–15%, что может быть недостаточным для больных с высоким сосудистым риском.

Под нашим наблюдением находились 273 человека, получавших терапию по поводу ожирения с сопутствующими заболеваниями (СД 2-го типа, АГ, ДЛП) в условиях курорта «Усть-Качка». Для лечения применялась оригинальная методика маложирогенной диеты в сочетании с бальнеологическим комплексом, который включал: ванны йодобромные, лечебный бассейн, ручной массаж спины ежедневно, занятия лечебной физкультурой или дозированная ходьба. 87 человек эффективно ответили на 3-недельную терапию – снижение веса на 2 кг и более, уменьшение объема талии на 2 см и более, снижение уровня триглицеридов и глюкозы крови. Кроме того, дополнительно проведено медикаментозное лечение: пациентам (43 человека) группы А в комплекс лечения был добавлен орлистат (ксеникал) в суточной дозе 360 мг, а в группе Б (42 человека) – метформин в суточной дозе 1000 мг (глюкофаж). После выписки с курорта пациенты этих групп продолжали принимать препараты в течение 12 месяцев.

Анализ дневников питания показал, что исходно суточная калорийность превышает энергетические затраты пациентов и несколько нарастает в зависимости от ИМТ (от 3125±108 ккал до 3895±98,6 ккал) при 1-й и 2-й степенях ожирения, несколько снижаясь при 3 степени (3569±102,4 ккал,  $p=0,07$ ). Потребление жира нарастает с увеличением ИМТ, достигая при 3 степени ожирения 82,68±17,09 г/сутки ( $p<0,001$ ) при практически одинаковой калорийности. Суточный рацион более калориен при эмоциогенном и экстернальном ПП (4236±89,36 и 3938±92,12 ккал соответственно), чем при ограничительном (3568±78,16 ккал;  $p<0,05$ ), а содержание жира было выше при ограничительном (81,84±13,32 г. в сутки) и эмоциогенном (87,65±11,12 г. в сутки). Исходные метаболические характеристики пациентов свиде-

тельствовали о глубоких сочетанных нарушениях: холестерин (ХС) 5,7±0,98 ммоль/л, триглицериды 1,91±0,68 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,09±0,21 ммоль/л, ХС ЛПНП 5,9±1,7 ммоль/л, гликемия натощак 5,9±1,24 ммоль/л, С-пептид 6,11±1,24 нмоль/л. Содержание лептина 33,37±6,12 нг/мл, показатели инсулин-резистентности – инсулин 22,19±4,71 мкЕд/мл, индекс НОМА IR 4,64±1,67 ед. – значимо превышали значения здоровых лиц.

Через 3 недели лечения произошли отчетливые положительные изменения. Масса тела снизилась в группе немедикаментозного воздействия на 4,03%, в группе орлистата на 5,37%, в группе метформина на 2,6% ( $p<0,05$ ).

Снижение массы тела через год в группе орлистата составило от 9,6 кг до 17,5 кг, в группе метформина – от 6 кг до 18,2 кг. По дневникам пациентов очевидно, что при приеме медикаментозных препаратов больные быстрее достигали желаемого эффекта, особенно на первом этапе, но после прекращения приема лекарственных средств темпы снижения массы тела замедлялись. При повторном обследовании через год мы не установили существенных различий в динамике веса (13,2%, 14,2% и 10,3% соответственно по группам).

Динамика показателей липидного спектра через 3 недели оказалась более выраженной в 1 группе и группе орлистата. Однако значимые изменения касались только уровней ХС и ХС ЛПНП (12,5%), но не достигли оптимальных значений. Через год во всех группах отмечено значительное снижение потребления жира (до 42 гр) и калорийности рациона (до 1700 ккал), практически вдвое от исходного. Прием орлистата способствовал более жесткому ограничению жира в суточном рационе. У больных с дислипидемией отмечалось значительное снижение общего ХС (14,9%), ХС ЛПНП (14,5%), ТГ (17,8%), уровень ХС ЛПВП повысился на 11,9% при различных методах лечения достоверных различий между группами не выявлено. Данная степень снижения, однако, не достигла требуемых оптимальных значений.

Эффект статинов реализуется путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) гепатоцитов, следствием чего является угнетение превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту – промежуточный продукт в синтезе ХС. В результате повышается активность ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват из крови циркулирующих ЛПНП, и в меньшей степени – ЛПОНП и ЛППП. Это приводит к уменьшению концентрации ЛПНП и ХС, а также умеренному снижению содержания ЛПОНП и ТГ [1,3]. Одновременно ингибирование указанного фермента приводит к снижению синтеза биологически активных веществ изопrenoидов, что лежит в основе «плейотропных» эффектов статинов, а именно противовоспалительного, антипролиферативного и способности улучшать функцию эндотелия.

Поскольку плейотропные эффекты проявляют свое действие в ближайшие дни и недели от начала лечения, они играют важную роль в стабилизации нестабильных атероматозных бляшек. Типичная атеросклеротическая бляшка состоит из

липидного ядра и фиброзной покрышки, сформированной из интерстициального коллагена и эластина. Бляшка при типичной стенокардии содержит много гладкомышечных клеток и стабильна в течение многих лет. Инсулинрезистентность и гипергликемия приводят к повреждению эндотелия и каскаду процессов, в том числе и воспалительных, следствием которых является перенасыщение ядра липидами с недостаточным количеством коллагена в тонкой, рыхлой фиброзной оболочке, которая легко может разорваться при нагрузке с клинической картиной внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других острых сосудистых расстройств.

Наиболее изученным белком для определения активности воспаления является С-реактивный протеин (СРП). Данные нескольких проспективных исследований позволяют с уверенностью считать уровень СРП плазмы достоверным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости, а значения более 3 мг/л, доказано сочетается с высоким риском кардиальных осложнений [3,7].

Нами обследовано 69 пациентов, перенесших ИМ и находящихся на реабилитации в кардиологическом санатории, из них 36 больных СД 2. Липидный спектр анализировался во время острого периода ИМ и при выписке из кардиологического санатория. Лечение в санатории было комплексным и включало: медикаментозную стандартную реабилитацию (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, статины, антиагреганты), физическую (ЛФК, ходьба, подъем по лестнице), психологическую и физиолечение.

В результате комплексного реабилитационного лечения на курорте достоверно снизился уровень ОХС у больных СД 2-го типа 19% ( $p < 0,03$ ), при значительном снижении ХС ЛПНП на 2,2 ммоль/л ( $p < 0,05$ ), в то время как уровни триглицеридов и ХС ЛПВП практически не менялись. В группе без нарушения углеводного обмена уровень общего ХС снизился на 8%. Оказалось, что пациенты с некомпенсированным углеводным обменом показали лучший ответ на липидкорректирующую терапию, со снижением концентраций ОХС на 25% и ХС ЛПНП на 21%.

Уровень СРП достигал  $9,20 \pm 5,92$  мг/л при СД 2-го типа, что было значимо выше по сравнению с больными без СД ( $5,98 \pm 6,04$  мг/л;  $p < 0,041$ ), при значении СРП  $= 1,36 \pm 0,71$  мг/л у здоровых лиц той же возрастной группы. При анализе уровня СРБ в зависимости от варианта терапии СД 2 выявлено, что уровень СРБ был достоверно ниже при комбинированной терапии с включением метформина, чем при лечении только препаратами сульфонилмочевины (3,0 мг/л и 4,51 мг/л соответственно;  $p = 0,023$ ). Через 6 месяцев, к сожалению, не произошло дополнительного снижения параметров липидного спектра, однако на фоне применения метформина в дозе 2000 мг, значимо уменьшился уровень СРБ до  $2,08 \pm 1,94$  мг/л.

Отсутствие достижения целевых значений липидов при назначении статинов – вторая глобальная проблема липидкорректирующей терапии.

В эпидемиологических исследованиях было показано, что даже те, кому назначают статины, практически получают начальную дозу (в 2–3 раза меньше, чем максимальная) пре-

парата. Подавляющая часть этих людей прекращают прием статинов уже через 6–12 мес. До 3 лет (оптимальный срок для достижения антиатерогенного эффекта по результатам ангиографии) продолжает свое лечение ничтожная часть (6,6%), а свыше 3 лет – практически никто. Это реально означает, что в России при такой практике назначения статинов они бесполезны для достижения стратегических целей вторичной профилактики, хотя и создают иллюзию лечения, и на это тратятся достаточные материальные средства [5].

Стоит указать, что холестеринснижающий эффект препаратов – дозозависимый, в связи с чем, необходимо не только использовать оптимальную стартовую дозу лекарства, но и титровать ее при необходимости [4].

Ловастатин – начальная доза 20 мг, назначается один раз в сутки сразу после ужина. Целевого уровня ХС ЛПНП, как правило, удается достичь при назначении 40 мг препарата. Максимальная доза (80 мг) в рутинной практике не назначается, так как нет данных рандомизированных исследований об эффективности и безопасности применения этой дозы.

Терапию симвастатином целесообразно начинать с дозы 20 мг один раз в сутки. Однако для достижения целевого уровня ХС ЛПНП в большинстве случаев дозу увеличивают до 40 мг в сутки. Именно эта доза в исследовании HPS была оптимальной. Прием 10 мг симвастатина обеспечивает такое же снижение ХС ЛПНП, как прием 20 мг ловастатина.

Аторвастатин назначают в дозе 10–20 мг/сут. Доза 20 мг обеспечивает достижение целевого уровня ХС ЛПНП почти у 80% больных. При отсутствии эффекта для достижения целевого уровня дозу можно увеличить до 40 мг. Исследования ASCOT-LLA, CARDS подтвердили целесообразность назначения аторвастатина в дозе 10 мг у больных с умеренно выраженными АГ и СД 2-го типа с наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска.

Розувастатин назначают в начальной дозе 5–10 мг в сутки, его максимальная суточная доза – 40 мг/сут. По своей липидснижающей активности в эквивалентной дозе он превосходит аторвастатин, обеспечивая дополнительное снижение ХС ЛПНП приблизительно на 8%.

В России, как и во всем мире, имеется широкий спектр статинов – дженериков. Статины – дженерики применяются в тех же дозировках, что и оригинальные статины, т. е. в дозе 20–40 мг. Некоторые статины – дженерики прошли пострегистрационные клинические исследования, показали высокую гиполипидемическую активность, хорошую переносимость, сопоставимую с оригинальными статинами. Необходимо подчеркнуть, что статины являются менее дорогостоящими препаратами, что решает проблему их доступности для более широкого круга пациентов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек Consilium medicum. – 2001. – №10. С. 464–468.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации III пересмотр 2007. – М., 2007. – С. 44.



3. Карпов Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. – 2004. – Т.4 – №4. – С. 190-192.

4. В.И.Метелица Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.М., 2005.– С. 765-801.

5. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Диагностика и лечение стабильной стенокардии в Российской Федерации. Международное исследо-

вание ATP-angina treatment pattern. Кардиология. 2003; 43 (5): 9–16.4.

6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22. (HPS).

7.Rutter M.K. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular evrnths in the Framingham ofspring study / M.K. Rutter, J.B Meigs, L.M. Sullivan et al. // Cerclulation. – 2004. – №110. – P. 380-385.