

В.Б. МЫЧКА,
И.Е. ЧАЗОВА,

Институт клинической
кардиологии
им. А.Л. Мясникова
РКНПК Росмедтехнологий,
Москва

Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом: фокус на Симвастатин

Главными причинами повышенной смертности и инвалидизации больных сахарным диабетом 2 типа являются сердечно-сосудистые осложнения, что переводит проблему СД 2 типа из разряда эндокринологических в кардиологическую.

В развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, наряду с гипергликемией, особенно постпрандиальной, большую роль играет гиперлипидемия. Хроническая постпрандиальная гипергликемия при СД приводит к интенсивному образованию свободных радикалов – высоко реакционных соединений, которые соединяются с молекулами липидов. Кроме того, они связываются с молекулой оксида азота (NO) и ингибируют его антиатерогенные эффекты: вазодилатирующее действие, ингибирование адгезии лейкоцитов, экспрессии противовоспалительных генов, активации, секреции, адгезии и агрегации тромбоцитов, подавление пролиферации гладкомышечных клеток. Таким образом, при оксидативном стрессе утрачиваются не только антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия. Окисленные липиды еще более ингибируют NO и стимулируют секрецию вазоконстрикторов – эндотелина I, просто-

циклина I₂, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а, возможно, являются индуктором апоптоза эндотелиоцитов. Окисленные липиды, также усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию. Все это приводит к повреждению эндотелия. Все вышеуказанные процессы приводят к уменьшению контроля за силой роста гладкомышечных клеток и, как следствие, пролиферации миоцитов, разрастанию интимы и формированию атеросклеротической бляшки.

Дислипидемия может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности (ИР), вследствие снижения инсулин-зависимого транспорта глюкозы (1). В основе патогенеза дислипидемии при СД лежит ИР. Резистентность к инсулину приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных или неэстерифицированных жирных кислот из жировой ткани в портальную вену, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов (ТГ) в печени. Синтезируется большое количество апо-В и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых ТГ. Секретируемые ЛПОНП в кровяном русле подвергаются воздействию фермента липопротеидлипазы. При этом образуются частицы липопротеидов промежуточной плотности, а после действия на них печеночной триглицеридлипазы – частицы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Активность липопротеидли-

пазы контролируется содержанием инсулина в крови. При СД и МС этот фермент оказывается резистентным к действию инсулина, что замедляет удаление ЛПОНП из кровотока. Дефект функции липопротеидов проявляется также понижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (2). Так как частицы ЛПВП образуются при трансформации липидов и аполипопротеидов, циркулирующих ЛПОНП в процессе их гидролиза липопротеидлипазой, пониженная скорость распада ЛПОНП при ИР, может быть одной из причин снижения образования ЛПВП.

По данным ряда исследований, уровни ТГ и общего ХС являются независимыми факторами риска развития ИБС у больных СД и МС, а при их сочетании риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает еще больше (3). Было установлено, что повышение уровня ТГ в крови на 1 ммоль сопровождается повышением риска развития ИБС на 32% у мужчин и на 76% у женщин. Уровень ТГ и ХС ЛПВП имеет большую прогностическую значимость при СД, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (4). У пациентов с ИР была выявлена прямая корреляция между уровнем глюкозы в крови и ТГ (5).

К назначению гиполипидемической терапии больным СД необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. По мнению Американской Диабетической ассоциации, у пациентов с ИР предпочтительнее

использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует ИБС, невозможно добиться большого успеха в увеличении выживаемости таких больных. Согласно мнению экспертной комиссии National Cholesterol Education Panel-Adult Treatment Panel III и Американской диабетологической ассоциации (АДА), больным СД в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Назначение гиполипидемической терапии показано при неэффективности диетических мероприятий и уровне ХС ЛПНП более 3,35 ммоль/л. Целью терапии является достижение уровня ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л и ХС ЛПВП – выше 1,15 ммоль/л. Поскольку уровень ТГ является независимым фактором риска ИБС, рекомендуется назначать гиполипидемическую терапию больным с СД и МС при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л, а у лиц с наличием подтвержденного атеросклероза гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л.

Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики у пациентов с дислипидемией (6). Достоверно снизилось число случаев сердечно-сосудистых событий: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

В настоящее время препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний больных СД являются статины. Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-Ко А-редуктазы. Превращение ГМГ-Ко А в мевалоновую кислоту является ключевым этапом син-

теза эндогенного ХС. Подавление синтеза ХС ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы способствует снижению количества внутриклеточного ХС. Это приводит к повышению количества высокоспецифических рецепторов к ЛПНП, которые осуществляют захват ЛПНП из крови. Снижение уровня ХС может быть обусловлено также свойством ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подавлять синтез в печени ЛПОНП, являющихся предшественниками ЛПНП, что приводит к снижению образования последних.

Широкое применение статинов при лечении дислипидемии у этих больных оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и лучше переносятся больными. Они не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Статины положительно зарекомендовали себя в качестве препаратов, позволяющих снизить риск осложнений от ИБС и смертность у пациентов с НТГ.

Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС и общую смертность, как продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с применением симвастатина (7). В этом исследовании участвовала группа больных из 202 человек, страдающих СД 2 типа. Спустя 5,4 лет лечения симвастатином у больных СД 2 типа на 55% снизился риск коронарной смерти и несмертельных сердечных приступов, а риск других, связанных с атеросклерозом коронарных заболеваний, – на 37%. В то время как у 4242 больных ИБС без СД риски снизились существенно меньше по сравнению с больными СД, на 32% и 26% соответственно. Риск смертности от всех причин у больных ИБС с СД снизился на 43%. В скандинавском исследовании лечение симвастатином больных СД 2 типа также снизило риск смертности от ИБС на 36%, на 39% – любых нарушений коронарного кровообращения, на 32% – потребность в ангиопластике, на 54% – риск острого

нарушения мозгового кровообращения, на 37% – любых осложнений атеросклероза. При этом все изменения показателей липидного спектра у больных СД были сопоставимы с таковыми у больных без СД. У больных без СД ОХС снижался на 27%, ХС ЛПНП – на 36%, ТГ – на 11% и ХС ЛПВП увеличивался на 7%, а у больных СД – на 24%, 34%, 9% и 8% соответственно (8).

У больных СД с исходно более высоким уровнем ТГ отмечались лучшие результаты. При этом снижение

Результаты самого крупного из когда-либо проводившихся исследований HPS продемонстрировали, что симвастатин спас жизнь и существенно снизил риск ОИМ и мозгового инсульта у больных с широким спектром заболеваний, относящихся к группе высокого риска.

ТГ не являлось главной причиной снижения сердечно-сосудистой заболеваемости. У больных СД повышение ТГ сопровождается увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, которые являются особенно атерогенными. Симвастатин способен снижать содержание в плазме всех типов частиц ЛПНП. Этим объясняется лучшая эффективность симвастатина у больных с более высоким уровнем ТГ.

Результаты самого крупного из когда-либо проводившихся исследований HPS продемонстрировали, что симвастатин спас жизнь и существенно снизил риск ОИМ и мозгового инсульта у больных с широким спектром заболеваний, относящихся к группе высокого риска (9). Это было многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, призванное определить влияние симвастатина в дозе 40 мг в сутки, в сравнении с плацебо и антиоксидантной терапией на выживаемость и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Кстати, в этом исследовании не было выявлено какого-либо влияния антиоксидантной терапии на сердечно-сосудистые и другие конечные точки в разных




группах больных. В скрининге участвовало 63603 больных. Из них было включено в исследование 20536 больных. В результате лечения – ежедневного приема 40 мг симвастатина на протяжении 5,5 лет риска ОИМ и мозгового инсульта снизился в среднем на одну четверть, а с поправкой на несоблюдение режима – на одну треть, независимо от пола, возраста пациента и уровня ОХС. Смертность от всех причин снизилась на 12%, а от ИБС – на 17%. В этом исследовании СД 1 и 2 типа был у 6000 больных. У почти 4000 пациентов, ранее не страдавших ИБС, частота осложнений ИБС на фоне приема симвастатина была на одну четверть, а с поправкой на несоблюдение режима лечения, на одну треть ниже по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов исследования продемонстрировал, что лечение симвастатином в суточной дозе 40 мг на протяжении 5 лет предотвращает развитие ОИМ, мозговых инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений у 70 из 1000 больных СД в возрасте 40 лет и старше. В этом исследовании впервые была показана польза снижения ОХС для женщин, которых было 25%. Все риски снизились на одну треть, как и у мужчин. Переносимость симвастатина была хорошей, частота побочных эффектов была сопоставима с группой плацебо. Таким образом, эффективность статинов в профилактике прогрессирования атеросклероза убедительно

доказана, в том числе и у больных с нарушением углеводного обмена и СД. И происходит это не только за счет снижения уровня атерогенных липидов, а также вследствие плейотропных эффектов, присущих этому классу препаратов. В целом ряде экспериментальных и клинических работ показана способность статинов улучшать функцию эндотелия сосудов, позитивно влиять на систему тромбообразования и фибринолиза, контролировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, экспрессию факторов роста. Выявлены также противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства статинов. В одном из Российских исследований изучалось влияние симвастатина на реологические свойства крови у больных с ИБС и гиперхолестеринемией. Результаты исследования показали, что лечение симвастатином привело к улучшению кровотока на уровне микроциркуляции за счет возрастания пластичности эритроцитов и редукции образования эритроцитарных агрегатов (10).


У больных с МС терапия симвастатином в дозе 20 мг позволила почти у 50% больных достигать целевого уровня ХС ЛПНП (11). Это сопровождалось снижением инсулинорезистентности на 47%, снижением глюкозы в крови на 9% и гиперинсулинемии на 40%, уменьшением маркеров воспаления и уровня лептина. Кроме того, на фоне те-

рапии симвастатином отмечалось снижение САД и ДАД на 7% и 8% соответственно. Таким образом, симвастатин продемонстрировал высокую эффективность у больных с МС и дополнительные метаболические и сосудистые эффекты.

С появлением на российском рынке дженериков симвастатина решилась проблема доступности препаратов из группы статинов. Тем более, что результаты исследований продемонстрировали, что эффективность дженериков симвастатина в отношении влияния на гиперлипидемию в целом сопоставима с оригинальным препаратом (12, 13). В НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий проводилась научная работа с использованием **Симвастола** (симвастатин) в дозе 20 мг в сутки у больных с коронарным синдромом X, результаты которой продемонстрировали достоверное снижение уровня общего ХС с 5,6 до 4,3 ммоль/л и ХС ЛПНП с 3,4 до 2,3 ммоль/л. Кроме того, снижались индекс атерогенности и повышалась толерантность к физическим нагрузкам. В другом российском исследовании лечение **Симвастолом** в дозе 10-20 мг в сутки в течение 8 недель больных с гиперхолестеринемией и другими кардиометаболическими факторами риска приводило к снижению уровня общего ХС на 23%, ХС ЛПНП на 27%, ТГ на 32%. Целевых уровней липидов достигли 42% больных, участвующих в исследовании. 

Список литературы:

- Purnell J., Brunzell J. The central role of dietary fat, not carbohydrate, in the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol.* - 1997; 8(1): 17-22.
- Appel S., Rufenacht T. et al. Lack of Interaction Between Fluvastatin and Oral Hypoglycemia Agents in Healthy Subjects and in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* - 1995; 76: 29A-32A.
- Rackley C. E. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol.* - 1996; 19: 683-689.
- Austin M. A., Hokanson J. E., Edwards K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Cardiol.* - 1998; 81: 7B-12B.
- Stein E. A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiol.* - 1998; 81: 66B-69B.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- 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; 20:614-20.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:8-22.
- Якусевич В.В., Муравьев А.В., Суровая Л.Г. Модификация реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией при лечении симвастатином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 1 (4): 41-6.
- Инаркова А.М., Уметов М.А., Хадзегова С.А., Вок Э.К., Бритов А.Н. Использование симвастатина у больных артериальной гипертензией с компонентами метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004; 3 (6), ч.II:21-4.
- Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы. М: Триада-X, 2002.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатин) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Рус.мед.ж.*, 2003; 11:1088-92.
- Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А., Рябыкина Г.В. и др. Влияние симвастатина на показатели липидного обмена и толерантность к физическим нагрузкам у больных кардиальным синдромом X. *Атмосфера. Кардиология*, 2005; 3:44-6.
- Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутищенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – Симвастола. *Клинич. фармакол. Тер.* 2005;14 (3): 33-6.



*Диета обязательна,
но этого недостаточно!*

симвастатин
Симвастол

Стоп холестерину!

- *Самый изученный статин*
- *Доказанная эффективность:
проверено и в России**
- *Доступен по цене*
- *Прием 1 раз в день*

* ФГУ "ГНИЦ Профилактической Медицины Росздрава"



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru