

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Препаратами выбора гиполипидемической терапии при сахарном диабете (СД) 2 типа являются статины [1, 3]. Однако, врач не всегда может ограничиться монотерапией статинами в лечении больных СД, что обусловлено особенностями течения дислипидемии при этом заболевании. Учитывая особенности течения и высокий атерогенный потенциал дислипидемии при СД 2 типа, а также необходимость влияния на уровень ХС ЛПВП и ТГ, необходимо подумать о комбинированной гиполипидемической терапии. При гипертриглицеридемии и низкой концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) традиционно применяются фибраты [4, 6]. В Казахстане опыт применения гиполипидемических препаратов при СД 2 типа значительно ограничен. В основном, причиной этому является высокая стоимость гиполипидемических препаратов, так как они не входят в реестр бесплатных лекарств у нас в Казахстане.

В данной научной работе в течение 1 года 30 пациентам с СД 2 типа проводилась комбинированная гиполипидемическая терапия аторвастатином 20 мг в сутки и микронизированным фенофибратом 145 мг в сутки. 24 пациента с СД 2 типа не принимали гиполипидемические препараты ввиду отказа от терапии дислипидемии. Оценивали эффективность, переносимость и безопасность данной терапии при СД 2 типа. Комбинированная терапия аторвастатином и микронизированным фенофибратом в течение 1 года обладает выраженным гиполипидемическим эффектом. Данная комбинация препаратов не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение диабетических микроангиопатий и безопасна в применении у больных СД 2 типа в течение полугода.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, аторвастатин, фенофибрат, комбинированная гиполипидемическая терапия.

Введение.

Прогноз жизни больных сахарным диабетом определяется тяжестью макро-, микрососудистых осложнений. Основной угрозой жизни больных СД 2 типа являются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания [5]. Тяжесть сосудистых поражений, ранняя инвалидизация и преждевременная летальность больных СД требуют безотлагательного назначения гиполипидемической терапии, препаратами выбора являются статины [1, 3]. Для лечения атерогенной дислипидемии с высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и низкой концентрацией ХС ЛПВП традиционно применяются фибраты, в том числе у больных СД 2 типа [2, 4]. В Казахстане практический опыт гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2 типа ограничен, частота назначения и приверженность пациентов к комбинированному лечению статинами и фибратами остаются низкими.

Цель исследования.

Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у больных СД 2 типа.

Материал и методы.

В течение 1 года наблюдали 30 пациентов с СД 2 типа и дислипидемией, принимавших комбинированную гиполипидемическую терапию аторва-статином 20 мг в сутки и фенофибратом 145 мг в сутки, 24 пациента с СД 2 типа не принимали гиполипидемические препараты ввиду отказа от терапии.

Критерии включения в исследование: СД 2 типа без тяжелых сосудистых осложнений, АГ 1-2 степени, дислипидемия II Б типа. Критерии исключения: вторичные АГ, СД 1 типа, тяжелые сосудистые осложнения СД 2 типа, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные и онкологические заболевания.

В исследование включили 39,3 % мужчин и 57 % женщин с СД 2 типа, средний возраст – $60,5 \pm 6,9$ лет, средняя продолжительность заболевания – $5,9 \pm 4,2$ лет. Средний уровень индекса массы тела (ИМТ) – $29,6 \pm 4,3$ кг/м², объем талии (ОТ) – $102,2 \pm 6,2$ см., отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) – 0,95. Средние значения систолического артериального давления (АД) соответствовали $136,7 \pm 15,8$ мм. рт. ст., диастолического АД – $81,7 \pm 6,9$ мм. рт. ст.

У всех больных с сахарным диабетом 2 типа, отобранных для исследования, определялись липидный спектр и показатели углеводного обмена до и после гиполипидемической терапии, тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российской и Казахстанских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [6]. Исходно пациенты получали препараты сульфонилмочевины 2 генерации и метформин, по показаниям применялась инсулинотерапия с достижением средних значений HbA_{1c} $6,9 \pm 0,8\%$. После включения пациентов в исследование к проводимой сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно в течение 1 года назначали комбинацию препаратов: аторвастатина 20 мг в сутки и микронизированного фенофибрата 145 мг в сутки. Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Все пациенты были проинформированы о профилактике и методах лечения сахарного диабета 2 типа и о клинических проявлениях побочных эффектов статинов и фибратов, самостоятельно контролировали уровень гликемии и АД. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel Windows XP. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования и обсуждение.

Изучали в течение полугода эффективность и безопасность применения комбинации гиполипидемических препаратов (аторвастатин и фенофибрат) у больных СД 2 типа.

Таблица 1 - Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом (n = 30), М ± σ

Показатели липидов, ммоль/л	Исходно	Через 0,5 года	Через 1 год
Общий ХС	5,7 ± 1,2	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,6*
ТГ	4,0 ± 2,1	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,3*
ХС ЛПНП	3,5 ± 0,8	2,8 ± 0,05	2,4 ± 0,4*
ХС ЛПВП	0,8 ± 0,03	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,04*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом в составе комплексной терапии при СД 2 типа обладает выраженным гиполипидемическим эффектом: у 60 % пациентов через 1 год применения отмечались целевые уровни как общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП. У остальных пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, уровни липидов снизились более чем на 50 %.

Применение комбинированной гиполипидемической терапии в течение 1 года не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена. В группе пациентов с СД, принимавших комбинацию гиполипидемических препаратов, на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечается положительная динамика всех параметров углеводного обмена с достижением через 1 год средних показателей, соответствующих целевым значениям HbA1c [1]. В группе пациентов, не получавших гиполипидемические препараты, на фоне сахароснижающей терапии через 1 год уровень HbA1c достоверно не изменился. Увеличение содержания гликемии натощак по сравнению с исходным связано с более низкой приверженностью лечению (таблица 2).

Таблица 2 - Динамика состояния углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, М ± σ

Параметры	На фоне гиполипидемической терапии (n = 30)			Без гиполипидемической терапии (n = 24)		
	исходно	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 6 мес.	через 1 год
Гликемия натощак, ммоль/л	7,8 ± 2,3	7,1 ± 1,7*	7,1 ± 1,9	7,1 ± 1,7	8,0 ± 2,6*	8,5 ± 2,9*
HbA1c, %	7,5 ± 1,5	6,8 ± 1,2*	6,6 ± 1,3*	7,4 ± 1,3	8,3 ± 1,8	7,9 ± 1,8

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, применение комбинации гиполипидемических препаратов в течение 1 года не ухудшает состояние углеводного обмена у больных СД, рациональная сахароснижающая терапия позволяет достичь в группе пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, целевых уровней HbA1c.

Исследовали частоту микрососудистых осложнений у больных СД 2 типа, сравнили распространенность диабетических микрососудистых осложнений на фоне комбинированной гиполипидемической терапии и без нее. Исходно частота и степень тяжести микрососудистых осложнений не различались. Через 1 год применения комбинации гиполипидемических препаратов частота диабетических микрососудистых осложнений в основной группе значительно ниже, чем в группе сравнения.

У пациентов с СД 2 типа отмечается высокая частота микрососудистых осложнений (преимущественно диабетической полинейропатии), которая может быть обусловлена как поздней диагностикой, так и неудовлетворительным гликемическим контролем заболевания. Комбинированная гиполипидемическая терапия аторвастатином и

фенофибратом не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение диабетических микроангиопатий, безопасна при применении в течение 1 года (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная частота микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной гиполипидемической терапии и без применения гиполипидемических препаратов

Микрососудистые осложнения	Основная группа, получавшая комбинированную терапию (n=30)		Группа сравнения (n=24)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Ретинопатия абс./ %	8/ 26.7%	9/30%	6/25%	8/33.3%
Нефропатия абс./ %	15/50%	16/53.3%	10/41.7%	13/54.2%
Полинейропатия абс./ %	21/70%	22/73.3%	16/66.7%	20/83.3%

Таким образом, комбинированная гиполипидемическая терапия атор-вастатином и фенофибратом позволяет достичь целевых уровней липидов у большинства пациентов с СД 2 типа, безопасна в применении и не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена и течение диабетических микроангиопатий.

Выводы:

1. Применение комбинации аторвастатина и фенофибрата в течение 1 года позволяет достигнуть у большинства пациентов с СД 2 типа целевых уровней как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП, что является профилактикой развития и прогрессирования атеросклероза у данной категории больных и определяет их выживаемость в прогнозе.
2. Комбинация представителей основных групп гиполипидемических препаратов не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа.
3. Комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом длительно-стью один год не ухудшает течение диабетических микроангиопатий, безопасна в применении и хорошо переносится при СД 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 И. И. Дедов, М. В. Шестакова Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. –М.: 2015. – 254 с.
- 2 Батрак, Г. А. Нелипидные эффекты микронизированного фенофибрата у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестн. Ивановской медицинской академии. - 2013. - Т.18. - №3. - С. 45-49.
- 3 Батрак, Г. А. Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т 9. - № 3. - С. 68-72.
- 4 Батрак, Г. А. Эффективность и безопасность фенофибрата в коррекции дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Профилактическая медицина. - 2010. - Т. 13. - № 4. - С. 63-72.
- 5 Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. - 2010. - № 3 (48). - С. 6-13.
- 6 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр // «Российский кардиологический журнал». - М.: 2012. - 4(96). - С. 25-31.
- 7 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : Российские рекомендации, IV пере-смотр // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6). - С.26-35.
- 8 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза :Российские рекомендации, V пересмотр // Рос. кардиологический журн. — 2012. — № 4 (96). - С. 32-40.
- 9 Зилов, А. В. Лечение сахарного диабета 2 типа сегодня. Надо ли менять приоритеты. Выводы из недавних клинических исследований // Сахарный диабет. — 2009. — № 3. — С. 108—113.
- 10 Solano M.P., Goldberg P.B. Management of dyslipidemia in diabetes // Cardiol. Rev.-2006.-Vol.14. - P.125-135.
- 11 Achievement of lipid targets with the combination of rosuvastatin and feno-fibric Acid in patients with type 2 diabetes mellitus / R. S. Rosenson [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther. — 2011. - 25(1). — P. 47—57.
- 12 Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study / R. D. Ting [et al.] // Diabetes Care. — 2012. — 35(2). — P. 218—225.

Э.Д. ИСКАНДИРОВА, Г.Ж. САДЫРХАНОВА, Л.Т. ЕС
2 ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУРАТЫН НАУҚАСТАРҒА КОМБИНИРЛЕНГЕН ГИПОЛИПИДЕМИКАЛЫҚ
ЕМНІҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІН БАҒАЛАУ

Түйін: Қант диабеті ІІ гиполлипидемиялық терапияда таңдау препаратты статиндер Бірақ дәрігер статиндермен ем монотерапиямен, шектелумен міндетті емес, себебі ҚД кезіндегі дислипидемияның ағымынан ерекшеліктеріне байланысты. ҚД ІІ тип кезінде дислипидемияның ағымына және атерогенді потенциалына қарай, және холестерин ТТЛП және ТГ деңгейіне әсер етуіне байланысты комбинерленген гиполлипидемиялық препараттар қолданған абзал.

Түйінді сөздер : қант диабеті 2 типті, аторвастатин, фенофибрат, аралас гиполлипидемическая терапия.

E.D. ISKANDIROVA, G.ZH. SADYRKHANOVA, L.T. ES
ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND SAFETY OF COMBINED HYPOLIPIDEMIC
THERAPY IN PATIENTS WITH SUGAR DIABETES 2 TYPES

Resume: By preparations of choice of gipolipidemiseskoi therapy at a diabetes mellitus (SD) 2 types are статины [1, 3]. However, a doctor not always can be limited to monotherapy of statinami in treatment of patients of SD, that it contingently the features of flow of dislipidemii at this disease. Taking into account the features of flow and high atherogenic potential of dislipidemii at SD 2 types, and also necessity of influence on the level of HC LPBP and TG, it is necessary to think about the combined gipolipidemiseskoi therapy.

Keywords: diabetes mellitus 2 types, аторвастатин, фенофибрат, комбини-рованная гиполлипидемическая therapy.