

## Опыт применения препарата Ливостор у больных с ИБС и сахарным диабетом 2 типа

*Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, Т.В. Беляева, И.В. Чулаевская*

**ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины**

В настоящее время вклад сердечно-сосудистых заболеваний в общую структуру причин смертности большинства стран Европы и Северной Америки составляет около 50%. Медико-социальный аспект данной проблемы заключается не только в уменьшении продолжительности и ухудшении качества жизни, но и в значительном влиянии на экономический потенциал страны. Болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности населения Украины (63,4%) и представлены в основном ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями, патогенетической основой которых является атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов.

С 1995 года Европейским обществом кардиологов реализуется программа исследований по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Euro Heart Survey on Secondary and Primary Prevention of Coronary Heart Disease), в которой анализ факторов риска представлен исследованиями EUROASPIRE-I (1995–1996), EUROASPIRE-II (1999–2000) и EUROASPIRE-III (2006–2007). В последнем из приведенных исследований приняли участие 4366 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Его результаты продемонстрировали, что 16% обследованных курят; у 43% — ожирение и у 62% — центральное ожирение; у 71% — повышение артериального давления (АД) (140/90 мм рт. ст., либо 130/80 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета (СД) 2 типа); у 79% — холестерин выше целевого уровня (4,5 ммоль/л); у 39% диагностирован СД 2 типа, только у 53% из них он компенсирован (HbA<sub>1c</sub> 6,5%).

Результаты большинства экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют тесную связь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза. Повышенный уровень холестерина является одним из основных модифицируемых факторов риска развития ишемической болезни сердца. В начале 90-х годов прошлого столетия, анализ проведенных исследований продемонстрировал, что риск развития ИБС начинает повышаться при уровне холестерина выше 180 мг/дл (4,64 ммоль/л), в связи с чем было предложено проведение скрининговых исследований по определению уровней холестерина у всех мужчин в возрасте от 35 до 65 и у женщин от 45 до 65 лет. В исследовании INTERHEART было продемонстрировано, что 45% сердечнососудистых событий у жителей Западной Европы были связаны с различными проявлениями дислипидемии. В связи с этим в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2007) в европейских странах целевым значением холестерина обозначен уровень <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), при возможности <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) для пациентов имеющих ИБС или высокий риск ее развития, а также СД. Прогностически неблагоприятное значение гиперхолестеринемии подтвердили результаты многоцентровых исследований, таких как MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и Seven Countries Study, согласно которым на больших популяциях продемонстрирован рост абсолютных и относительных характеристик смертности от ИБС в прямой зависимости от уровня общего холестерина (ОХС). Интересные результаты были получены в исследовании по выявлению гиперхолестеринемии в США, заключающиеся в сравнительном анализе уровней ОХС среди населения и процента выявления гиперхолестеринемии в период с 1980–1982 до 2000–2002 годов, которые отразили результаты реализации Национальной образовательной программы по холестерину. Было отмечено снижение средних уровней общего холестерина за 20 лет наблюдения с 5,49 до 5,16 ммоль/л у мужчин и с 5,38 до 5,09 ммоль/л у женщин. Целесообразность активного лечения дислипидемий подтверждают результаты этой программы, которые

продемонстрировали, что снижение на 1% среднего уровня общего холестерина у жителей страны уменьшало на 2% смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно официальной статистике использование гиполипидемических препаратов в США составляет 95%, в Европе — 55%, по данным EUROASPIRE-II в России — 12%, в то время как в Украине данный показатель не превышает 1%, что указывает на недостаточное использование данных лекарственных препаратов в нашей стране.

Статины в настоящее время принято считать гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Их широкое применение 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. При сопоставлении гиполипидемической эффективности ряда статинов показано, что аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут вызывает более выраженное снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, апоВ и триглицеридов, чем ловастатин, правастатин, симвастатин и флувастатин в обычных для них стартовых дозах. Установленным фактом является способность статинов оказывать нелипидные эффекты, с чем связывают их благоприятное действие на прогноз ИБС и показатели сердечно-сосудистой смертности у лиц с нормальным уровнем холестерина (CARE, HPS) и СД (CARDS). В данное время эффективность гиполипидемической терапии в аспекте ее благоприятного действия на осложнение и смертность от коронарной патологии доказана для широкого спектра пациентов при проведении первичной (WOSCOPS, AFCAPS) и вторичной профилактики (PROVE IT, CARE), а также у пациентов с острым инфарктом миокарда (MIRACL).

В связи с этим актуальным является появление на фармацевтическом рынке Украины гиполипидемического препарата Ливостор (аторвастатин) Киевского витаминного завода. В исследование его эффективности было включено 30 пациентов с ИБС и дислипидемией, которые составили две клинические группы: 1-я группа — 14 человек (средний возраст  $55,1 \pm 2,9$  лет) с ИБС и СД 2 типа. У всех больных этой группы была выявлена инсулинорезистентность (ИР). Во 2-ю группу вошли 16 больных (средний возраст  $53,2 \pm 2,7$  лет) с ИБС без нарушения углеводного обмена.

Схема лечения включала назначение препарата Ливостор в дозе 10 мг внутрь ежедневно 1 раз в сутки вечером. После 6 и 12 недель приема препарата проводилось повторное определение липидного спектра крови, уровней глюкозы и инсулина натощак, а также индекса НОМА. Курс лечения для всех пациентов составил 12 недель.

В качестве базисной терапии все испытуемые получали лечение комбинацией препаратов бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, ацетилсалициловая кислота, диуретики). Базисная сахароснижающая терапия у пациентов с СД в течение исследования не изменялась.

**Методы исследования включали:** расчет индекса массы тела, измерение АД, велоэргометрию, биохимический анализ крови (АЛТ АСТ, КФК, креатинин, глюкоза, ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, коэффициент атерогенности плазмы), определение инсулина крови с оценкой чувствительности тканей к инсулину с помощью индекса НОМА. Данный показатель рассчитывался по формуле: уровень инсулина натощак (МЕ/мл) X уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л)/22,5. При НОМА-индексе выше 3 усл. ед. диагностировали ИР.

Оценка гиполипидемической эффективности производилась в соответствии со степенью снижения уровня ЛПНП по следующей шкале (в соответствии с протоколом):

- высокая эффективность — снижение концентрации ЛПНП до целевого уровня ( $2,5$  ммоль/л);
- умеренная эффективность — целевой уровень ЛПНП не достигнут, но его снижение превышает 10% от исходного значения;
- низкая эффективность — целевой уровень ЛПНП не достигнут и его снижение не превышает 10% от исходного значения.

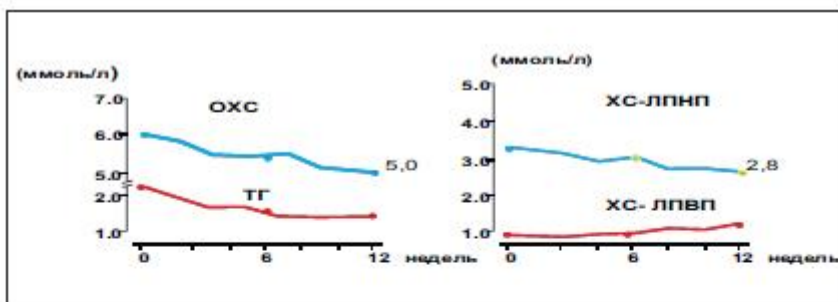


Рис. 1. Динамика характеристик липидного спектра на фоне 12 недель приема 10 мг Ливостора у пациентов с ИБС и СД 2 типа (1-я группа)

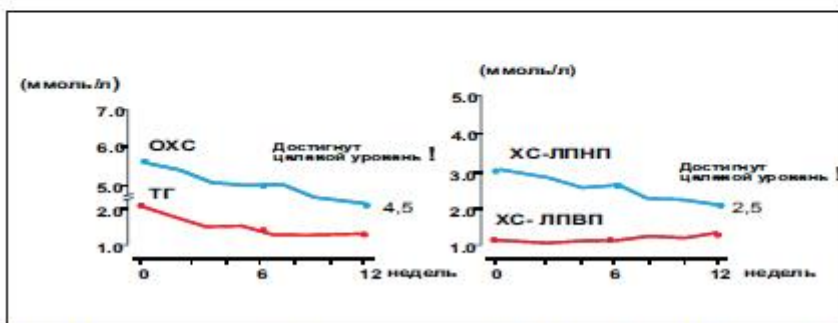


Рис. 2. Динамика характеристик липидного спектра на фоне 12 недель приема 10 мг препарата Ливостор у пациентов с ИБС (2-я группа)

Полученные данные продемонстрировали выраженное гиполипидемическое действие аторвастатина у пациентов обеих групп. У больных наиболее тяжелой в клиническом плане 1-й группы с изначально более неблагоприятными показателями липидного обмена через 6 недель приема препарата наблюдалась тенденция к снижению уровней ОХС, ТГ, XС ЛПНП, однако целевые уровни указанных показателей достигнуты не были (рис. 1). К окончанию исследования (12 недель) было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ОХС до  $5,0 \pm 0,2$  ммоль/л, и XС ЛПНП до  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л, что все же превысило целевые уровни ОХС для больных с ИБС и/или СД. Вероятней всего, для достижения желаемого результата у пациентов с сочетанной патологией необходимо более длительное наблюдение и большие дозы препарата. В ряде случаев требуется дополнительная коррекция углеводного обмена: наличие ИР у больных с СД в 1-й группе может ассоциироваться с длительным персистированием как гипергликемии, так и диабетической дислипидемии, для устранения которой необходимо восстановить чувствительность тканей к инсулину. Целевых уровней ОХС и XС-ЛПНП достичь не удалось. Снижение уровней данных показателей на 18% и 15,2% соответственно свидетельствует об умеренной гиполипидемической эффективности исследуемого препарата в дозе 10 мг у наиболее тяжелого контингента пациентов с ИБС и СД. Во 2-й группе через 6 недель приема препарата наблюдалось более динамичное снижение всех исследуемых показателей липидограммы, а по некоторым из них (ОХС и ЛПНП) к концу исследования было отмечено достижение целевого уровня ( $4,5 \pm 0,2$  и  $2,5$  ммоль/л) в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечнососудистых заболеваний (2007). Достижение целевых уровней ОХС и XС ЛПНП свидетельствует о высокой гиполипидемической эффективности исследуемого препарата в дозе 10 мг у пациентов с ИБС (рис. 2).

Достаточно эффективно препарат снижал уровни триглицеридов в обеих группах, а у пациентов с ИБС без нарушения углеводного обмена (2-я группа) удалось достигнуть через 12 месяцев целевого уровня данного показателя ( $1,5 \pm 0,4$ ) ммоль/л. Интересными представляются результаты, демонстрирующие положительное влияние препарата Ливостор в дозе 10 мг аторвастатина на углеводный обмен. В ходе исследования в обеих

групах проводили сравнительный анализ уровней глюкозы натощак, инсулина и НОМА-индекса до и после 12 недель лечения. По окончании у пациентов 1-й группы отмечена тенденция к оптимизации углеводного обмена. Это выразилось в снижении характеристик НОМА-индекса с 6,8 0,9 до 5,3 0,6 усл. ед., в основном за счет уменьшения проявлений гиперинсулинемии, что свидетельствует об улучшении чувствительности периферических тканей к инсулину. На протяжении 12 недель исследования больным с СД не вносили изменений в индивидуально подобранный режим гипогликемической терапии. У 2-й группы исследуемые показатели оставались в пределах нормальных значений. За время проведения исследования терапия препаратом Ливостор в дозе 10 мг один раз в сутки хорошо переносилась пациентами при отсутствии побочных эффектов и динамики ферментов крови.

Таким образом, выявлена высокая гиполипидемическая эффективность препарата Ливостор в дозе 10 мг один раз в сутки на протяжении 12 недель у пациентов с ИБС, сочетающаяся с достижением целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП, и умеренная гиполипидемическая эффективность у больных с ИБС и СД 2 типа, что, возможно, требует назначения более высоких доз препарата и дополнительной коррекции сопутствующих нарушений углеводного обмена.

*Список литературы находится в редакции.*

***О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Т.В. Беляєва, І.В. Чулаєвська***

## **Досвід застосування препарату Лівостор у хворих на ІХС і цукровий діабет 2 типу**

У статті розглянута сприятлива дія гіполіпідемічної терапії на ускладнення і смертність від коронарної патології. Приведені дані її ефективності при проведенні первинної та вторинної профілактики. У дослідженні за участі 30 пацієнтів продемонстрована висока гіполіпідемічна ефективність препарату Лівостор («Київський вітамінний завод») у дозі 10 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. На фоні терапії Лівостором досягнуті цільові рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ. Продемонстрована помірна гіполіпідемічна ефективність у хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2 типу.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, гіполіпідемічна терапія, аторвастатин, Лівостор.

***Mitchenko O., Romanov V., Beliaeva T., Chulaiivska I.***

## **Experience in using the drug Livostor in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes**

In this article the favorable effect of lipid lowering therapy on complications and mortality caused by coronary disease is explored. The data of its effectiveness during the primary and secondary prevention is put. In a study involving 30 patients high hypolipidemic efficacy of Livostor (“Kyiv Vitamin Factory”) at a dose of 10 mg OD for 12 weeks in patients with ischemic heart disease was demonstrated. With Livostor therapy target levels of elevated total cholesterol and LDL cholesterol were achieved. Moderate hypolipidemic efficacy in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes was also demonstrated.

**Key words:** coronary heart disease, diabetes, lipid lowering therapy, atorvastatin, Livostor.