

Корекція факторів серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Л.В. Хімюн, М.О. Рибицька

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Проблема корекції факторів ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ), у тому числі таких, як С-реактивний білок (СРБ) та сечова кислота (СК), у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є особливо актуальною у сучасній сімейній медицині.

Мета дослідження: визначення ефективності і безпеки застосування аторвастатину та лозартану для корекції рівня СРБ та СК у сироватці крові як ФР ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 112 хворих на ЦД 2-го типу (52 жінки і 60 чоловіків, середній вік 52,0 (48,0–59,8) року) на наявність ФР ССЗ, динаміку протягом 6 міс систолічного артеріального тиску, біохімічних показників крові (ліпидограма, високочутливий СРБ, СК). Статистичний аналіз проведений за допомогою IBM SPSS Statistics 20.

Результати. У ході дослідження пацієнти були розділені на 2 групи: 1-а група – 31 пацієнт із дисліпідемією та рівнем СРБ у сироватці крові більше 3,0 мг/л, яким було призначено аторвастатин у дозі 10–20 мг на добу, 2-а група – 20 хворих із гіпертонічною хворобою та рівнем СК у сироватці крові більше 300,0 мкмоль/л, яким було призначено лозартан у дозі 100 мг на добу. Через 6 міс виявлено: при вживанні аторвастатину рівень СРБ знизився в середньому на 33,0%, і 64,5% хворих досягли рівня СРБ менше 3,0 мг/л, а при терапії лозартаном рівень СК знизився в середньому на 29,0%, і 60,0% пацієнтів досягли рівня СК у сироватці крові менше 300 мкмоль/л.

Заключення. Завдяки своїм плейотропним ефектам аторвастатин зменшує кількість СРБ, а лозартан – рівень СК у сироватці крові у хворих на ЦД 2-го типу. Зазначене потребує подальшого вивчення з метою удосконалення.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, фактори серцево-судинного ризику, С-реактивний білок, сечова кислота, аторвастатин, лозартан.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене недостатністю інсуліну та розвитком порушення всіх видів обміну речовин, найістотніше вуглеводного, яке призводить до ураження судин, нервів, різних органів і тканин [1].

У момент клінічної маніфестації ЦД 2-го типу близько 50% хворих вже мають різні макросудинні ускладнення. Так, у 45–53% випадків до кардіолога звертаються особи із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). При цьому у 65% пацієнтів із ЦД 2-го типу ССЗ є основною причиною смерті [2].

На основі результатів проведених досліджень, представлених на щорічних конгресах Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства з вивчення артеріальної гіпертензії, Американської колегії кардіологів, поряд з такими факторами ризику (ФР), як вік, спадковість, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння, гіподинамія, були виділені додаткові фактори високого ризику розвитку ССЗ. До зазначених нових факторів кардіоваскулярного ризику у тому числі було віднесено підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та сечової кислоти (СК) у сироватці крові [3].

У дослідженні JUPITER доведено, що рівень СРБ виступає незалежним показником кардіоваскулярного ризику у прак-

тично здорових осіб, і навіть тоді, коли показник рівня ХС ЛПНЩ знаходиться у межах норми [4].

У 2002 р. Ridker P.M. із співавторами встановили, що у пацієнтів із ЦД, які належать до групи високого кардіоваскулярного ризику, рівень СРБ більше 3,0 мг/л може виступати предиктором більш значного ризику розвитку ССЗ, ніж в осіб без ЦД [5].

У дослідженнях PROVE-IT, ENHANCE, ASAP, REVERSAL [6–8] були продемонстровані плейотропні ефекти аторвастатину, вживання якого супроводжувалося достовірним зниженням кількості СРБ у сироватці крові. Але зазначені дослідження виконувалися без попередньої стратифікації хворих на ЦД 2-го типу, а тому пошук засобів для зниження рівня СРБ як фактора серцево-судинного ризику саме в когорті хворих на ЦД 2-го типу є актуальним завданням дослідження.

На сьогодні гіперурикемія розглядається як важливий ФР ССЗ. У дослідженні NHANES на основі реєстру пацієнтів PreCIS database, що включав осіб із високим кардіоваскулярним ризиком, було виявлено, що підвищення вихідного рівня СК на 1 мг/дл асоціювалося з підвищенням ризику смертності на 39% незалежно від інших відомих ФР [9]. Lehto S. із співавторами за результатами проведеного у Фінляндії дослідження [10] заявили про значну роль СК у розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Дослідниками було встановлено, що рівень СК більше 295 мкмоль/л протягом кількох років у хворих на ЦД 2-го типу достовірно ($p < 0,001$) збільшував ризик фатальних та нефатальних серцево-судинних подій [10].

У дослідженні J-HEALTH, що проводилося в Японії, був представлений вплив блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II), а саме лозартану, на рівень СК у сироватці крові, і в якому продемонстрували не лише хорошу гіпотензивну відповідь на препарат (близько 80% пацієнтів досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ), але й достовірне зниження зазначеного показника [11].

Можлива роль СК у патогенезі ССЗ розглянута з різних точок зору та продовжує привертати увагу вчених, оскільки це питання й досі залишається відкритим, у тому числі для профілактики ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Таким чином, вивчення додаткових факторів серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2-го типу та пошук засобів їхньої корекції є актуальним завданням сучасної сімейної медицини.

Мета дослідження: визначення ефективності і безпеки застосування інгібітору ферменту ГМГ-КоА-редуктази (аторвастатину) та блокатора рецепторів ангіотензину II (лозартану) для корекції рівнів СРБ та СК у сироватці крові як факторів серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини на базі КНП «ЦПМСД Русанівка» (м. Київ) та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2015 року.

У дослідженні взяли участь 112 хворих на ЦД 2-го типу без встановленого діагнозу ішемічної хвороби серця, середній вік яких склав 54,0 (48,0–59,8) року (60 чоловіків (53,6%) та 52 жінки (46,4%).

У дослідження не включали хворих зі швидкістю клубочко-

Показники ліпідного профілю та рівня С-реактивного білка у сироватці крові в динаміці лікування хворих 1-ї групи (n=31)

Показники	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	4,47	4,00-6,00	3,80*	2,30-4,60	3,00*	2,00-3,20
ЗХС, ммоль/л	6,40	6,00-7,20	6,00*	5,17-6,47	5,00*	4,30-5,60
ТГ, ммоль/л	2,27	1,80-2,90	2,20	1,70-2,90	1,60*	1,20-2,00
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,10	1,10-1,30	1,10	1,00-1,35	1,10	1,00-1,30
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,20	3,70-4,60	4,00*	3,20-4,30	3,00*	2,50-3,70
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,90	0,70-1,30	0,73	0,60-0,90	0,60*	0,50-0,80
ІА, ум. од.	4,31	4,20-5,50	3,70*	3,20-4,64	3,00*	2,40-4,10

Примітка. * – Різниця показників достовірна за критерієм Вілкоксона для залежних груп ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Показники рівня сечової кислоти в сироватці крові в динаміці лікування хворих 2-ї групи (n=20)

Показники	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
СК, мкмоль/л	365,5	303,6-415,8	323,5*	243,3-363,0	259,3*	217,7-315,2

Примітка. * – Різниця показників достовірна за критерієм Вілкоксона для залежних груп ($p < 0,01$).

вої фільтрації менше 60 мл/хв, з автоімунними, гострими запальними захворюваннями та іншими тяжкими станами і захворюваннями.

Усі хворі одержували належне медикаментозне лікування відповідно до діючих протоколів ведення хворих із ЦД 2-го типу за Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Усім включеним у дослідження хворим проводили комплексне лабораторне обстеження (визначення показників ліпідограми, високочутливого СРБ, СК у сироватці крові) у динаміці лікування і спостереження. Спостереження за пацієнтами проводили протягом 6 міс. Перший контроль значених показників проводили перед початком вживання наведених препаратів, другий – через 3 міс, третій – через 6 міс від початку терапії.

Статистичний аналіз даних та оброблення результатів були виконані за допомогою IBM SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після виявлення та оцінювання наявних факторів серцево-судинного ризику окремо були виділені дві групи хворих: 1-а група була сформована з 31 пацієнта, середній вік яких становив 54,0 (50,0–58,0) року, котрі попередньо не вживали статини, із дисліпідемією та рівнем СРБ у сироватці крові більше 3,0 мг/л (в середньому – 4,47 (4,0–6,0) мг/л); у 2-у групу увійшли 20 хворих на ЦД 2-го типу, середній вік – 55,0 (49,3–60,8) року, із гіпертонічною хворобою та рівнем СК у сироватці крові більше 300,0 мкмоль/л (в середньому – 365,5 (303,6–415,8) мкмоль/л).

Усім хворим 1-ї групи (18 чоловіків (58,1%) та 13 жінок (41,9%)) призначали аторвастатин у дозі 10–20 мг на добу.

Усім хворим 2-ї групи (9 чоловіків (45,0%) та 11 жінок (55,0%)) призначали лозартан для лікування артеріальної гіпертензії у дозі 100 мг на добу.

Результати застосування аторвастатину у пацієнтів 1-ї групи в динаміці лікування представлені у табл. 1.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, у пацієнтів, які вживали аторвастатин, вже через 3 міс лікування було досягнуто достовірно нижчий середній показник кількості СРБ у сироватці крові (за критерієм Вілкоксона для залежних груп) порівняно з

показником до лікування ($p < 0,01$) (29,0% пацієнтів досягли рівня СРБ у сироватці крові менше 3,0 мг/л). Через 6 міс застосування аторвастатину рівень СРБ у включених у дослідження пацієнтів знизився в середньому на 33%, а 64,5% хворих 1-ї групи досягли рівня СРБ у сироватці крові менше 3,0 мг/л.

Одночасно через 6 міс лікування аторвастатином було досягнуто достовірно нижчих рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності (ІА) порівняно з показниками до лікування ($p < 0,01$): рівень ЗХС знизився в середньому на 32%, ХС ЛПНЩ – на 40,5%, ІА – на 44%; цільових рівнів ЗХС досягли 52,3% хворих, ХС ЛПНЩ – 42,3%, ХС ЛПДНЩ – 67,7%, ТГ – 51,6%, ІА – 58,1%.

Безпека застосування аторвастатину контролювалася клінічно (виявлення скарг на диспепсію, біль у м'язах тощо) та лабораторно (рівень трансаміназ (АлТ, АсТ), КФК у сироватці крові). У включених у дослідження хворих небажаних явищ, що потребували зниження дози чи відміни препарату, виявлено не було.

Отримані результати підтверджують наявність плейотропних ефектів при застосуванні статинів, зокрема аторвастатину, щодо впливу на рівень СРБ як ФР ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу, що може розглядатися як додатковий засіб для зниження кардіоваскулярного ризику саме в цій когорті хворих.

Результати застосування лозартану у пацієнтів 2-ї групи в динаміці лікування представлені у табл. 2.

Під час аналізу результатів застосування лозартану у хворих 2-ї групи було виявлено, що вже через 3 міс лікування середній рівень СК був достовірно нижчий (за критерієм Вілкоксона для залежних груп) порівняно з показником до лікування ($p < 0,01$). Через 6 міс терапії лозартаном рівень СК знизився у середньому на 29,0%.

Відзначено, що рівень СК у сироватці крові менше 300 мкмоль/л через 3 міс спостереження досягли 40,0% пацієнтів, а через 6 міс – 60,0%.

Також під час використання монотерапії БРА II приблизно у 70,0% хворих було досягнуто рівень систолічного АТ нижче 140 мм рт.ст.

Таким чином, отримані результати підтверджують ефективність застосування лозартану у хворих на ЦД 2-го типу не лише для досягнення цільових рівнів АТ, але й для зниження рівня СК у сироватці крові як одного з факторів серцево-судинного ризику.

ВИСНОВКИ

1. Аторвастатин є ефективним і безпечним препаратом не лише для корекції ліпідного профілю, але й завдяки плейотропним ефектам для зменшення кількості С-реактивного білка у сироватці крові, що може розглядатися як засіб профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

2. Застосування лозартану супроводжується не лише досягненням цільових рівнів артеріального тиску, але й завдяки

плейотропним ефектам зниженням рівня сечової кислоти у сироватці крові як одного з факторів серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2-го типу.

3. Проведене дослідження демонструє, що статинотерапія та терапія БРА II завдяки плейотропним ефектам зазначених препаратів може сприяти профілактиці розвитку атеросклерозозалежних серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу, що потребує подальшого вивчення з метою удосконалення.

Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа Л.В. Химион, М.А. Рыбicka

Проблема коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе таких, как С-реактивный белок (СРБ) и мочевая кислота (МК), у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа является особенно актуальной в современной семейной медицине.

Цель исследования: определение эффективности и безопасности применения аторвастатина и лозартана для коррекции уровня СРБ и МК в сыворотке крови как ФР ССЗ у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы. Проанализированы данные 112 больных СД 2-го типа (52 женщины и 60 мужчин, средний возраст 52,0 (48,0–59,8) года) на наличие ФР ССЗ, динамика в течение 6 мес систолического артериального давления, биохимических показателей крови (липидограмма, высокочувствительный СРБ, МК). Статистический анализ проведен с помощью IBM SPSS Statistics 20.

Результаты. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 31 пациент с дислипидемией и уровнем СРБ в сыворотке крови более 3,0 мг/л, которым был назначен аторвастатин в дозе 10–20 мг в сутки; 2-я группа – 20 больных с гипертонической болезнью и уровнем МК в сыворотке крови более 300,0 мкмоль/л, которым был назначен лозартан в дозе 100 мг в сутки. Через 6 мес выявлено: при приеме аторвастатина уровень СРБ снизился в среднем на 33,0%, и 64,5% больных достигли уровня СРБ менее 3,0 мг/л, а при терапии лозартаном уровень МК снизился в среднем на 29,0%, и 60,0% пациентов достигли уровня МК в сыворотке крови менее 300 мкмоль/л.

Заключение. Благодаря своим плейотропным эффектам аторвастатин снижает количество СРБ, а лозартан – МК в сыворотке крови у больных СД 2-го типа. Указанное требует дальнейшего изучения с целью усовершенствования.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, факторы сердечно-сосудистого риска, С-реактивный белок, мочевая кислота, аторвастатин, лозартан.

Correction of the factors of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes L.V. Khimion, M.O. Rybicka

The problem of correction of risk factors (RF) of cardiovascular disease (CVD), including such as C-reactive protein (CRP) and uric acid (UA) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a particularly topical issue of modern family medicine.

The aim of the study. To determine the efficacy and safety of atorvastatin and losartan for the correction of CRP and UA in serum as a CVD risk factors in patients with T2DM.

Materials and methods. We have analyzed data of 112 patients with T2DM (52 women and 60 men, mean age 52.0 (48.0–59.8) years) with detection of RF of CVD. The dynamics of systolic blood pressure, blood biochemical parameters (lipidogram, high-sensitivity CRP, UA) within 6 months was analyzed. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20.

Results. In the study, patients were divided into 2 groups: Group 1 – 31 patients with dyslipidemia and CRP levels in the blood serum of more than 3,0 mg/L, for which was assigned atorvastatin 10–20 mg per day, Group 2 – 20 patients with hypertension and levels of serum UA more than 300,0 mmol/L, for which was assigned losartan 100 mg per day. After 6 months revealed: receiving atorvastatin accompanied by decreasing of CRP levels on average by 33,0% and 64,5% of patients reached CRP levels less than 3,0 mg/L, and receiving losartan accompanied by decreasing of the level of serum UA on average by 29,0% and 60,0% of patients reached a level UA in serum of less than 300 mmol/L.

Conclusions. Due to its pleiotropic effects, atorvastatin reduces the amount of CRP and losartan – uric acid in the serum of patients with T2DM. The above mentioned requires further study in the order to improve.

Key words: type 2 diabetes, the factors of cardiovascular risk, C-reactive protein, uric acid, atorvastatin, losartan.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 483-04-35

Рыбicka Мария Александровна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (063) 581-52-30.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Эндокринология: Пручник / [Єфімов А.С., Боднар П.М., Большова-Зубковська О.В. та ін.]; під ред. А.С. Єфімова. – К.: Вища школа, 2004. – С. 181–204.
2. Соломенчук .М. Можливості інкретинової терапії у лікуванні цукрового діабету 2-го типу: (міжрегіональні засідання членів Української діабетологічної асоціації та Турецької ендокринологічної асоціації) [Електронний ресурс] / Т.М. Соломенчук, Б.М. Маньковський // Український медичний часопис. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.umj.com.ua/article/60722/mozhlivosti-inkretinovoji-terapii-uliuvanni-cukrovogo-diabetu-2-go-tipu>
3. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American

- Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, No. 5. – P. 1245–1249.
4. Mora S. The clinical utility of High-sensitivity C-reactive protein in Cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on Current practice / Mora S, et al. // Guidelines clinical chemistry. – 2009. – Vol. 55. – P. 2219–2228.
5. Ridker P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy Am women. / Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 391–397.
6. Cannon CP. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute

- Coronary Syndromes / Cannon CP, et al. // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350 (15). – P. 1495–1504.
7. Farmer JA. Clinical Trials and Surrogate End Points: Lessons From the ENHANCE Trial / John Alan Farmer // Future Lipidology. – 2008. – Vol. 3 (4). – P. 353–357.
8. Liebson PR. PROVE-IT and REVERSAL [Електронний ресурс] / Philip R. Liebson et al. // Prev Cardiol. – 2004. – Vol. 7 (3). – Режим доступу до ресурсу: <http://www.medscape.com/viewarticle/484048>
9. Ioachimescu AG. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study /

- Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, No. 2. – P. 623–30.
10. Lehto S. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. / Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. et al. // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 635–639.
11. Naritomi H. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study / Naritomi H., Fujita T., Ito S., Ogihara T. et al. // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31, No. 2. – P. 295–304.

Статья поступила в редакцию 14.01.2016