

Комбинированная и монотерапия статинами

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Ю.А. СОРОКИНА, А.Д. ПОСТНИКОВА, О.В. ЗАНОЗИНА, Л.В. ЛОВЦОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Постникова Анна Дмитриевна – студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занозина Ольга Владимировна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7(960) 172-77-85; e-mail: zwx2@mail.ru

Ловцова Любовь Валерьевна – д.м.н., доцент, завкафедрой общей и клинической фармакологии, декан лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить воздействие моно- и комбинированной гиполипидемической терапии на некоторые показатели углеводного и липидного обмена пациентов с СД 2-го типа высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. **Методы.** Проведена сравнительная оценка динамики липидного профиля и гликемии у пациентов с СД 2-го типа из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от гиполипидемической терапии – аторвастатином в возрастающих дозах (группа 1) либо с помощью комбинации низких доз розувастатина и эзетимиба (группа 2). **Результаты.** Установлено, что при исходно сопоставимых показателях липидного обмена в группах исследования после завершения курса терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов. В группе 2 после завершения курса лечения уровень триглицеридов был достоверно ниже, чем в группе 1. При этом после завершения курса гиполипидемической терапии аторвастатином было зафиксировано достоверное возрастание уровня как базальной, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина. В группе комбинированной терапии уровень постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина после завершения курса лечения был достоверно ниже исходных. В итоге к концу 6-го месяца лечения в группе 2 был достоверно ниже уровень базальной гликемии и гликированного гемоглобина по сравнению с группой 1. **Выводы.** Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом более эффективна по сравнению с монотерапией аторвастатином. Это заключается в более выраженном гиполипидемическом эффекте указанной комбинации на фоне практически нейтрального влияния на показатели углеводного обмена. В то же время был зафиксирован негативный эффект терапии аторвастатином на углеводный метаболизм. Полученные результаты требуют дальнейших исследований с целью уточнения механизмов этого эффекта.

Ключевые слова: комбинированная гиполипидемическая фармакотерапия, розувастатин, эзетимиб, аторвастатин, сахарный диабет 2-го типа, гипогликемия, гипергликемия

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Постникова А.Д., Занозина О.В., Ловцова Л.В. Комбинированная и монотерапия статинами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. *Медицинский совет.* 2019; 4: 20-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-20-23>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination versus monotherapy with statins

IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF HIGH AND VERY HIGH

CARDIOVASCULAR RISK

Yulia A. SOROKINA, Anna D. POSTNIKOVA, Olga V. ZANOZINA, Lubov V. LOVCOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina i Pozarskogo PL, 10/1

Author credentials:

Sorokina Yulia Andreevna – Ph.D., Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical

University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postnikova Anna Dmitrievna – a student of the medical faculty of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Zanozina Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the

ABSTRACT

Aim. Comparison of the influence of mono- and combined lipid-lowering therapy on lipid profile and glycemia in patients with T2DM. **Methods.** A comparative assessment of lipid profile dynamics in patients with type 2 diabetes from the group of high and very high risk of cardiovascular diseases depending on lipid-lowering therapy – atorvastatin in increasing doses (group 1), or by a combination of low doses of rosuvastatin and ezetimibe (group 2) was carried out. **Results.** It was found that at baseline comparable lipid metabolism in the study groups, after completion of therapy in both groups there was a significant decrease in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. In group 2 after completion of treatment triglyceride levels were significantly lower than in group 1. At the same time, after completion of hypolipidemic therapy course with atorvastatin, there was a significant increase in the level of both basal and postprandial glycemia, as well as glycated hemoglobin. In the group of combined therapy the level of postprandial glycemia and glycated hemoglobin after completion of the course of treatment was significantly lower than the baseline. As a result, by the end of 6 months of treatment in group 2 was significantly lower level of basal glycemia and glycated hemoglobin compared to group 1. **Conclusion.** Combined lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe is significantly more effective than monotherapy with atorvastatin. This is expressed in a more pronounced lipid-lowering effect of this combination on the background of almost neutral effect on carbohydrate metabolism. At the same time, there was a negative effect of atorvastatin therapy on carbohydrate metabolism. The results require further research to clarify the mechanisms of this effect.

Keywords: combined lipid-lowering pharmacotherapy, rosuvastatin, ezetimibe, atorvastatin, type 2 diabetes, hypoglycemia, hyperglycemia

For citing: Sorokina Y.A., Postnikova A.D., Zanozina O.V., Lovcova L.V. Combination versus monotherapy with statins in patients with type 2 diabetes mellitus of high and very high cardiovascular risk. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 20-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-20-23>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, темпы роста которой достигли масштаба мировой эпидемии [1]. В нашей стране численность пациентов с СД в 2017 г. составила 4 498 955 человек, т.е. 3,06% населения РФ, причем наибольшую долю (92,1% – 4,15 млн человек) составляют пациенты с СД2, что отражает общемировые тенденции возрастания доли именно этого типа СД среди общего количества пациентов с данным заболеванием [2, 3]. При этом специалисты отмечают неуклонный рост распространенности СД в нашей стране: за последние 17 лет был отмечен прирост числа пациентов на 2,5 млн человек, что составило более 100% по сравнению с 2000 г. [4].

По данным 2017 г., среди причин смерти пациентов с СД лидируют болезни сердечно-сосудистой системы – они стали причиной смерти более половины (54,9%) пациентов с СД2 [5]. Одним из важных факторов повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 является дислипидемия. У этого контингента больных она характеризуется так называемой атерогенной триадой: наличием повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и богатых триглицеридами липопротеидов с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, возрастает содержание в сыворотке окисленных ЛПНП и ремнантов хиломикрон. При этом спектр количественных и качественных изменений липидного спектра у больных СД2 соотносится с наличием у них ожирения, гиперинсулинемии и инсулиноре-

зистентности [6]. Одним из наиболее значимых компонентов профилактики атеросклеротических осложнений у таких пациентов, составляющих группу высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, является терапия статинами, которая имеет весомую доказательную базу [7]. Ряд метаанализов и крупных клинических исследований продемонстрировал способность статинов оказывать диабетогенное действие и повышать частоту пограничной гликемии [8, 9]. Механизм и клиническая значимость влияния статинов на уровень гликемии у пациентов с СД2 на сегодняшний день остается предметом дискуссий [10]. В частности, по мнению одних авторов, подобное действие характерно для всех представителей класса статинов, тогда как другие полагают, что имеются существенные различия выраженности данного эффекта в зависимости от конкретного препарата [11, 12].

Весьма перспективным в этом отношении представляется применение препарата эзетимиб в комбинации с умеренной дозой статинов: по данным литературы, он оказывает гиполлипидемический эффект, сравнимый с таковым при использовании высокой дозы статинов, что позволяет избежать диабетогенного эффекта статинов [13]. Однако возникает вопрос о влиянии эзетимиба на состояние углеводного обмена: в одних публикациях сообщается о возрастании чувствительности к инсулину на фоне применения эзетимиба, тогда как в других содержатся сведения о противоположном эффекте [14–16]. В этой связи представляет интерес изучение различных подходов к гиполлипидемической терапии у пациентов с СД2.

Целью исследования было изучение влияния моно- и комбинированной гиполипидемической терапии на липидный профиль и гликемию у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании приняли участие 60 пациентов (42 женщины и 18 мужчин) с СД2 из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с европейской шкалой SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран высокого риска, куда входит РФ. Соответственно, у 32 (53,33%) пациентов риск варьировал в пределах от 5 до 10%, а у 28 (46,67%) больных превышал 10%. Возраст пациентов варьировал от 57 до 78 лет (в среднем $68,47 \pm 0,51$ лет). Все пациенты были предварительно проинформированы о целях и задачах исследования и подписали информированные согласия. Все пациенты получали соответствующую антигипертензивную терапию, а также сахароснижающую терапию метформином в дозе, стабильной более чем 6 месяцев до начала наблюдений.

В соответствии с целью исследования выборка была разделена на две группы.

В группу 1 были включено 30 пациентов, которым в качестве гиполипидемической терапии в течение 6 месяцев проводилась терапия аторвастатином в возрастающих дозах.

В группу 2 вошло 30 пациентов, у которых гиполипидемическая терапия проводилась с помощью комбинации низких доз розувастатина и эзетимиба.

Группы исследования были сопоставимы по гендерному и возрастному составу пациентов, клиническим характеристикам и проводимой антигипертензивной и сахароснижающей (метформин) терапии.

Целевым уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент начала проведения исследования считали его снижение менее 2,5 ммоль/л. В группе 1 начальная доза аторвастатина всех пациентов в первый месяц составила 10 мг/сут, но при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛНП дозу постепенно увеличивали до 20 и более мг/сут. В группе 2 розувастатин применялся в дозе 10 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут в течение всего периода лечения.

Содержание общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ) в крови определяли с использованием наборов фирмы «ДДС» (Россия, Пущино). Определение базальной и постпрандиальной гликемии проводили глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 StatSoft. Достоверность выявленных различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты хорошо переносили назначенную терапию и закончили полный 6-месячный курс. Целевой уровень ХС ЛНП после завершения курса терапии был достигнут у 80,0% в группе 1 и 70,0% в группе 2. Иными словами, частота достижения целевого уровня данных показателей в группах исследования была сопоставима.

Динамика показателей липидного профиля в группах исследования представлена в *таблице 1*.

● **Таблица 1.** Динамика показателей липидного профиля в группах исследования

● **Table 1.** Dynamics of lipid profile indicators in the study groups

Показатель	Исходно		Через 6 месяцев фармакотерапии
	гр. 1	гр. 2	гр. 1
ОХС, ммоль/л	$5,48 \pm 0,09$	$5,42 \pm 0,07$	$3,57 \pm 0,04^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,10 \pm 0,03$	$4,11 \pm 0,02$	$1,98 \pm 0,01^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,01$
ХС ЛНП/ХС ЛВП (АтИн)	$3,35 \pm 0,05$	$3,32 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,01^*$
ТГ, ммоль/л	$1,81 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,05$	$1,46 \pm 0,03^*$

Примечание. Здесь и далее: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды. * – Достоверные различия с исходным уровнем $p < 0,05$. – ^Y Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Данные, представленные в *таблице 1*, свидетельствуют о том, что исходно показатели липидного обмена в группах исследования были сопоставимы. После завершения курса терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов. В группе 2 после завершения курса лечения уровень триглицеридов был достоверно ниже, чем в группе 1.

При анализе динамики показателей углеводного обмена в группах исследования было отмечено, что при исходно сопоставимых показателях после завершения курса терапии отмечались значимые различия между группами (*табл. 2*).

● **Таблица 2.** Динамика показателей углеводного обмена в группах исследования

● **Table 2.** Dynamics of carbohydrate metabolism indicators in the study groups

Наименование показателя	Срок		
	исходно		6 мес.
	гр. 1	гр. 2	гр. 1
Базальная гликемия, ммоль/л	$8,78 \pm 0,45$	$8,72 \pm 0,57$	$9,03 \pm 0,62^Y$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$9,96 \pm 0,78$	$9,95 \pm 0,83$	$9,03 \pm 0,38^Y$
HbA_{1c} , %	$7,32 \pm 0,21$	$7,34 \pm 0,18$	$7,92 \pm 0,33^Y$

Представленные в *таблице 2* данные свидетельствуют о том, что после завершения курса гиполипидемической терапии аторвастатином было зафиксировано достоверное возрастание уровня как базальной, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина. В группе комбинированной терапии было отмечено возрастание уровня базальной гликемии, но различия с исходным уровнем оказались статистически недостоверными. При этом уровень постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина после завершения курса лечения был достоверно ниже исходных значений. В итоге к концу 6-го месяца лечения в группе 2 был достоверно ниже уровень базальной гликемии и гликированного гемоглобина по сравнению с группой 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной гиполипидемической терапии розувастатином и эзетимибом по сравнению с монотерапией аторвастатином. Это выражается в более выраженном

гиполипидемическом эффекте указанной комбинации на фоне практически нейтрального влияния на показатели углеводного обмена. В то же время был зафиксирован негативный эффект терапии аторвастатином на углеводный метаболизм. Полученные результаты требуют дальнейших исследований с целью уточнения механизмов этого эффекта.

ВЫВОДЫ

Кардиологическая безопасность, эффективность и рациональность применения препаратов из группы статинов у пациентов с СД2 – вопрос наиболее актуальный ввиду лидирующего положения сердечно-сосудистых патологий среди диабетических осложнений и причин смертности, с одной стороны, и пересмотра роли ЛПНП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний – с другой [18]. Тем не менее при назначении противоатеросклеротической терапии пациентам с СД2 необходимо учитывать ее влияние на уровень гликемии, а также риски, связанные с применением ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, особенно у лиц старше 60 лет [19].



Поступила/Received 29.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
- Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 502 с. [Sakharnyy diabet tipa 1: realii i perspektivy (Type 1 diabetes: realities and prospects). Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. M.: Medical news Agency, 2016; 502 p.] (In Russ.)
- Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 576 с. [Sakharnyy diabet tipa 2: ot teorii k praktike (Type 2 diabetes: from theory to practice) Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. M.: Medical news Agency, 2016; 576 p.] (In Russ.)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2017;20(1):13-41.] (In Russ.)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes, status 2017. *Sakharnyy diabet*. 2018;21(3):144-159.] (In Russ.)
- Nelson A.J., Rochelau S.K., Nicholls S.J. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:153-73.
- Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Особенности гиполипидемической терапии у больных сахарным диабетом: акцент на комбинированную терапию. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;4:2-8. [Karpov YU.A., Talitskiy K.A. Features of lipid-lowering therapy in patients with diabetes mellitus: focus on combined therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2015;4:2-8.] (In Russ.)
- Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-742.
- Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В. и др. Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2 типа в госпитальных условиях. *Медицинский совет*. 2018;4:112-115. [Sorokina YU.A., Zanozina O.V., Lovtsova L.V. et al. Hypoglycemia and hyperglycemia: potential risks of polypragmasia in type 2 diabetes in hospital settings. *Meditsinskiy совет*. 2018;4:112-115.] (In Russ.)
- Baker W.L., Talati R., Coleman C.I. et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):98-107.
- Mills E.J., Wu P., Chong G. et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104:109-124.
- Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином и комбинацией аторвастатина с эзетимибом на показатели углеводного обмена и уровень адипоцинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2015;55(3):67-74. [Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Kon'ko T.YU. A comparative randomized study to assess the effect of long-term therapy with rosuvastatin and a combination of atorvastatin with ezetimibe on carbohydrate metabolism and adipokine levels in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2015;55(3):67-74.] (In Russ.)
- Deushi M., Nomura M., Kawakami A. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett*. 2007;581:5664-5670.
- Moutzouri E., Liberopoulos E., Mikhailidis D.P. et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *Int Clin Pract*. 2011;65(11):1141-1148.
- Takeshita Y., Takamura T., Honda M., Kita Y., Zen Y. et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57:878-890.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Rebrova O.YU. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (Statistical analysis of medical data. Using of the STATISTICA application package). M.: Mediasphere, 2000. 312 p.] (In Russ.)
- Ravnskov U. et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959-970. doi: 10.1080/17512433.2018.1519391.
- Сайфутдинов Р.Г. Нет связи между «плохим холестерином» и смертностью у пожилых. *Дневник казанской медицинской школы*. 2017;3(17):116-117. [Sayfutdinov R.G. There is no link between bad cholesterol and mortality in the elderly. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2017;3(17):116-117. (In Russ.)