

## Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа

Г.А. Батрак\*, С.Е. Мясоедова

Ивановская государственная медицинская академия. Иваново, Россия

## Long-term low-dose atorvastatin therapy and prevention of macroangiopathy complications in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus

G.A. Batrak\*, S.E. Myasoedova

Ivanovo State Medical Academy. Ivanovo, Russia

**Цель.** Изучить эффективность длительной низкодозовой терапии аторвастатином у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и с дислипидемией (ДЛП).

**Материал и методы.** Наблюдали 135 больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП — основная группа (ОГ), которые в течение 5 лет принимали аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут. (средняя — 15,3 мг/сут.). Группа сравнения (ГС) — 55 больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП соблюдали только гиполипидемическую диету. Оценивали уровень липидных показателей, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей исходно и через 5 лет наблюдения.

**Результаты.** В ОГ в течение 5 лет наблюдения отмечалось улучшение липидных показателей, у 68 % пациентов на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина достигнут их целевой уровень. За период наблюдения в ОГ получены стабильные показатели толщины КИМ брахиоцефальных артерий исходно и через 5 лет после начала исследования —  $1,23 \pm 0,2$  мм и  $1,22 \pm 0,01$  мм, соответственно, и артерий нижних конечностей —  $1,2 \pm 0,1$  мм и  $1,18 \pm 0,2$  мм, соответственно. В ГС в течение 5 лет сохранялся высокий уровень липидов, отмечался прирост толщины КИМ брахиоцефальных артерий с  $1,25 \pm 0,23$  мм до  $1,35 \pm 0,23$  мм ( $p < 0,001$ ) и артерий нижних конечностей с  $1,21 \pm 0,14$  мм до  $1,45 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Длительная низкодозовая терапия аторвастатином у больных пожилого возраста СД-2 + ДЛП улучшает липидные показатели крови, в дозе 20 мг/сут. позволяет достичь у 68 % пациентов их целевых уровней, замедляет прогрессирование поражений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, безопасна в применении и хорошо переносится.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, сахарный диабет, дислипидемия, аторвастатин.

**Aim.** To study the effectiveness of long-term low-dose atorvastatin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and dyslipidemia (DLP).

**Material and methods.** In total, 135 elderly patients with DM-2 and DLP were included in the main group (MG), receiving atorvastatin (10–20 mg/d; mean dose 15,3 mg/d) for 5 years. The control group (CG) included 55 elderly patients with DM-2 and DLP, who received lipid-lowering diet only. Lipid profile and intima-media thickness (IMT) of brachio-cephalic and lower extremity arteries (Duplex scanning) were assessed at baseline and 5 years later.

**Results.** During the five-year follow-up period, MG demonstrated improved lipid profiles, with target lipid levels achieved in 68 % of the patients receiving atorvastatin in the dose of 20 mg/d. Brachio-cephalic IMT was relatively stable ( $1,23 \pm 0,2$  mm and  $1,22 \pm 0,01$  mm, respectively, at baseline and 5 years later). In CG, lipid levels remained high, brachio-cephalic IMT increased from  $1,25 \pm 0,23$  mm at baseline to  $1,35 \pm 0,23$  mm 5 years later ( $p < 0,001$ ), and lower extremity IMT increased from  $1,21 \pm 0,14$  mm to  $1,45 \pm 0,12$  mm, respectively ( $p < 0,001$ ).

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: gbatrak@mail.ru; msemee@mail.ru  
Тел.: (4932) 29 49 84

[Г. А. Батрак (\*контактное лицо) — ассистент кафедр терапии и эндокринологии ФДППО, С. Е. Мясоедова — заведующая этой кафедрой].

**Conclusion.** Long-term low-dose atorvastatin therapy improved lipid profile in elderly patients with DM-2 and DLP. Among those receiving atorvastatin in the dose of 20 mg/d, target lipid levels were achieved in 68 %. The therapy also prevented progressing of brachio-cephalic and lower extremity macroangiopathy, was safe and well tolerated.

**Key words:** Elderly age, diabetes mellitus, dyslipidemia, atorvastatin.

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) относится к приоритетным проблемам современного здравоохранения. Частота распространенности СД и его тесная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) выводят его в ранг серьезных медико-социальных проблем. Важным фактором роста численности больных СД-2 является старение населения, в пожилом возрасте частота СД колеблется в пределах 8,9–16 % [3,7]. Прогноз продолжительности жизни больных СД определяется формированием тяжелых макрососудистых осложнений. Основной угрозой жизни больных СД-2 являются ССЗ и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). У больных СД летальность при инсульте составляет 40,3–59,3 %, достигая при мозговых кровоизлияниях 70–100 % [2]. Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД-2 обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов риска (ФР) быстрого прогрессирования атеросклероза: гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и атерогенной дислипидемии (ДЛП). Тяжесть сосудистых поражений, ранняя инвалидизация и преждевременная летальность больных СД требуют безотлагательного назначения гиполипидемической терапии; препаратами выбора являются статины [9,11,12]. Вопрос о целесообразности гиполипидемической терапии в пожилом возрасте продолжает обсуждаться. В соответствии с Российскими рекомендациями [4] гиполипидемическая терапия у больных пожилого возраста показана при отсутствии эффекта немедикаментозных методов, соблюдаемых, по крайней мере, в течение 3 мес. Особое значение у пациентов пожилого возраста имеет выбор и оптимальная дозировка препарата. Число исследований по изучению гиполипидемической терапии у больных пожилого возраста ограничено [3,10]. В России частота назначения и приверженность пациентов длительной гиполипидемической терапии остаются низкими; пациенты пожилого возраста, принимающие статины, составляют небольшой процент [6].

Цель работы — изучить эффективность и безопасность длительной низкодозовой терапии аторвастатином у больных пожилого возраста СД-2 и ДЛП, оценить динамику прогрессирования атеросклероза по результатам исследования толщины комплекса интима-медиа (КИМ) брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей на фоне лечения.

## Материал и методы

В исследование были включены 135 больных основной группы (гр.) — ОГ, в возрасте 60–82 года (средний возраст  $66,9 \pm 4,4$ ), которым в течение 5 лет проводили

терапию аторвастатином 10–20 мг/сут. (средняя суточная доза — 15,3 мг). Исходно всем пациентам ОГ аторвастатин (Липтонорм, ФАРМСТАНДАРТ, Россия) назначали в дозе 10 мг/сут., в процессе наблюдения при отсутствии целевых показателей суточная доза препарата повышалась до 20 мг. 55 больных группы сравнения (ГС) в возрасте 60–80 лет (средний возраст  $66,7 \pm 3,6$ ) не получали медикаментозную гиполипидемическую терапию ввиду отказа пациентов от лечения (таблица 1).

Гр. наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), степени (ст.) АГ, длительности СД, типу ДЛП, наличию ФР, тяжести макро- и микрососудистых осложнений СД (таблица 1).

Критерии включения в исследование: возраст  $\geq 60$  лет, СД-2 легкой и средней ст. тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, АГ I–II ст., ДЛП II Б типа.

Критерии исключения: вторичные АГ, СД-1, тяжелое течение и декомпенсация СД, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные заболевания.

Концентрацию глюкозы крови натощак определяли глюкозооксидазным методом, уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) исследовали стандартным ферментативным методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) — после преципитации из сыворотки холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП). В случаях, когда концентрация ТГ составила  $< 4,5$  ммоль/л, уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald WT [8]. Тип ДЛП определяли по классификации Fridrickson DS, коэффициент атерогенности (КА) — как отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций [4].

Толщину КИМ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей определяли с помощью дуплексного сканирования (аппарат “Gems Vivid pro 3”) исходно и на фоне терапии аторвастатином 1 раз в год. Пороговой величиной для пациентов  $> 60$  лет считали величину КИМ  $< 0,9$  мм, критерием атеросклеротической бляшки — КИМ  $\geq 1,3$  мм [4].

Все пациенты получали адекватную комбинированную антигипертензивную терапию (КАГТ). Сахароснижающую терапию препаратами сульфонилмочевины 2 генерации получали 89 % пациентов, у 11 % пациентов СД компенсирован только диетой. Степень компенсации СД оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), который определяли 1 раз в 3 мес. Критерием компенсации считали уровень HbA1c 6–6,5 % [5]. Безопасность терапии контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) ежемесячно в первые 3 мес. лечения, затем 1 раз в 3–6 мес. лечения.

Клинический осмотр и исследования биохимических показателей проводились в динамике каждые 3 мес.,

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	ОГ (n=135)	ГС (n=55)	p
Средний возраст, лет	66,9±4,4	66,7±3,6	p=0,954
ИМТ, кг/м	28,9±3,0	29,2±3,3	p=0,913
САД, средние значения, мм рт.ст.	143±4,0	145±7,0	p=0,69
ДАД, средние значения, мм рт.ст.	85±3,0	85±4,0	p=1,0
Длительность СД-2, годы	12,0±1,1	11,7±1,6	p=0,802
Макрососудистые осложнения, %	ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК:		
	ИМ в анамнезе	42,2	p=0,685
	МИ в анамнезе	20,7	p=0,909
	Макроангиопатия нижних конечностей	18,6	p=0,814
		50,0	p=0,947
Микрососудистые осложнения, %	Полинейропатия	70,9	p=0,209
	Ретинопатия	45,0	p=0,973
	Нефропатия	34,0	p=0,765
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	58	63	p=0,458
Курение, %	24,2	26,9	p=0,686

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

инструментальные методы и осмотры окулиста, невролога, сосудистого хирурга — ежегодно. Все пациенты прошли обучение в школе СД-2, информированы о клинической симптоматике эффектов статинов, самостоятельно контролируют уровень глюкозы крови и артериальное давление (АД).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методами вариационной статистики с использованием электронной программы Microsoft Excel Windows XP. Для оценки достоверности средних величин по группам использовался t-критерий Стьюдента. Результаты представляли в виде  $M \pm m$ , где M — среднестатистическое значение, m — стандартное отклонение. Различия при  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

## Результаты

У пациентов ОГ через 5 лет терапии аторвастатином в дозе 10—20 мг/сут. (средняя суточная доза — 15,3 мг) отмечалось достоверное снижение показателей атерогенных липидов: уровни ОХС снизились на 34,9 % ( $p < 0,0001$ ), ХС ЛНП — на 44,8 % ( $p < 0,0001$ ), ТГ — на 21,1 % ( $p < 0,001$ ), КА — на 33,3 % ( $p < 0,0001$ ). Концентрация ХС ЛВП повысилась на 10,2 % ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

Положительная динамика липидных показателей прослеживалась уже через 4 нед. лечения. Целевые уровни ОХС  $< 4,5$  ммоль/л и ХС ЛНП  $< 2,0$  ммоль/л достигнуты у 92 из 135 больных (68 %) через 6—8 нед. лечения на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина. В ГС уровни липидов составили исходно и через 5 лет наблюдения: ОХС —  $7,2 \pm 1,0$  ммоль/л и  $7,0 \pm 0,5$  ммоль/л; ТГ —  $2,4 \pm 0,8$  ммоль/л и  $2,7 \pm 0,4$  ммоль/л; ХС ЛНП —  $5,5 \pm 1,0$  ммоль/л и  $5,4 \pm 0,9$  ммоль/л; ИА —  $5,1 \pm 1,2$  и  $5,4 \pm 1,1$ , соответственно. Показатели ХС ЛВП оставались низкими —  $1,0 \pm 0,17$  ммоль/л и  $1,0 \pm 0,13$  ммоль/л, соответственно. В течение 5 лет

24 пациента ОГ выбыли из исследования: 21 из них самостоятельно прекратили прием аторвастатина, (2,6 %) пациента из продолживших терапию в связи с летальным исходом: у 2 пациентов развился фатальный инфаркт миокарда (ИМ) и у 1 — мозговой инсульт (МИ). 5 (9 %) пациентов из ГС выбыли из исследования в связи с летальным исходом: 1 — ИМ и 4 — МИ. В период наблюдения не зарегистрировано тяжелых осложнений медикаментозной гиполлипидемической терапии. У 20 (15 %) пациентов в течение 5 лет наблюдения на фоне приема 20 мг/сут. аторвастатина отмечалось нестойкое повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в 2 раза, что не потребовало отмены препарата (доза аторвастатина была снижена до 10 мг/сут.). У 5 (4 %) пациентов в первые 3 мес. терапии отмечалась склонность к запорам и умеренные диспепсические явления. Эти осложнения не потребовали отмены препарата. На фоне сахароснижающей терапии препаратами сульфонилмочевины 2-й генерации (гликлазид МВ, глибенкламид 3,5 мг) в дозе 1—4 таблетки/сут. уровень HbA1c в ОГ и ГС составил  $7,0 \pm 0,9$  % и  $7,2 \pm 1,2$  % соответственно. На фоне АГТ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, тиазидоподобные диуретики) средний уровень АД составил 145/85—143/85 мм рт.ст. Пациенты, обученные в школе СД-2, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД, были информированы о возможных клинических проявлениях побочного эффекта лечения статинами.

В результате длительной терапии аторвастатином в ОГ по данным дуплексного сканирования не выявлено прогрессирования атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, не отмечено прироста толщины КИМ исследуемых сосудов (таблица 3).

**Таблица 2**

Динамика показателей липидного состава крови у пациентов ОГ на фоне терапии аторвастатином ( $M \pm m$ )

Параметры, ммоль/л	Исходно (n=135)	Через 6 мес. терапии	Через 12 мес. терапии	Через 5 лет терапии (n=111)	Динамика за 5 лет, %
ОХС	7,3±0,25	5,2±0,16**	4,9±0,2**	4,75±0,19***	↓34,9
ХС ЛНП	5,4±0,14	4,3±0,16*	3,3±0,15**	2,98±0,18***	↓44,8
ХС ЛВП	1,18±0,3	1,2±0,05	1,24±0,08*	1,3±0,04*	↑10,2
ТГ	2,51±0,32	2,1±0,2*	2,0±0,18*	1,98±0,24**	↓21,1
КА	5,4±0,8	4,3±0,49*	3,8±0,51**	3,6±0,23***	↓33,3

Примечание: \* $p < 0,01$  - по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,001$  — по сравнению с исходными данными; \*\*\* $p < 0,0001$  — по сравнению с исходными данными.

**Таблица 3**

Динамика толщины КИМ брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей у больных пожилого возраста на фоне терапии аторвастатином ( $M \pm m$ )

Параметры, мм	ОГ (n=135)		ГС	
	Исходные значения (n=135)	Через 5 лет терапии (n=111)	Исходные значения (n=55)	Через 5 лет наблюдения (n=50)
Толщина КИМ, брахиоцефальные артерии	1,23±0,2	1,22±0,01	1,25±0,23	1,35±0,23**
Толщина КИМ, артерии нижних конечностей	1,2±0,1	1,18±0,2	1,21±0,14	1,45±0,12**

Примечание. \* $p < 0,01$  — по сравнению с исходными данными; \*\* $p < 0,001$  — по сравнению с исходными данными.

Длительная терапия аторвастатином предупреждает увеличение толщины КИМ, прогрессирование атеросклеротических поражений брахиоцефальных и сосудов нижних конечностей. За период наблюдения у всех больных ГС отмечено прогрессирование атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей: увеличение толщины КИМ исследуемых сосудов с  $1,25 \pm 0,23$  мм до  $1,35 \pm 0,23$  мм ( $p < 0,001$ ) и с  $1,21 \pm 0,14$  мм до  $1,45 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,001$ ) соответственно.

### Обсуждение

Вопросы диабетологии относятся к актуальным проблемам современной медицины. В основе предотвращения развития (либо торможения прогрессирования) поздних осложнений СД лежит многофакторный подход. Замедление прогрессирования атеросклероза у больных СД-2 представляет для клиницистов первоочередную задачу. Атеросклеротические поражения сосудов при СД развиваются уже в молодом возрасте, имеют многосегментарную, двухстороннюю и диффузную локализацию; характеризуются недостаточным развитием коллатералей и более дистальным поражением. Такие особенности сосудистых изменений при СД значительно ухудшают прогноз заболевания, объясняют высокую распространенность ССЗ и ЦВЗ. Атерогенная ДЛП, присутствующая у 50-70 % больных СД, ускоряет развитие атеросклеротического процесса. II Б тип ДЛП ассоциируется

с более тяжелыми проявлениями сердечнососудистой патологии. Сочетание двух независимых ФР (высокого уровня ОХС и ТГ) при ДЛП II Б типа является одной из важнейших причин быстрого развития и тяжелого течения атеросклероза при СД. Коррекция нарушений липидного обмена — важное направление профилактики развития ССЗ у больных СД-2.

Статины являются препаратами выбора, и эффект от их назначения связан не только с нормализацией липидного спектра крови. Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали протективные свойства статинов [9–12], но у лиц пожилого возраста данный класс препаратов используется ограничено. Остается актуальным вопрос выбора и оптимальной дозы гиполипидемического препарата. Анализ многочисленных исследований свидетельствует о применении высоких доз статинов [9,10,12], но в настоящее время усиливается роль индивидуальной антиатерогенной терапии.

Результаты терапии аторвастатином не ограничиваются только гиполипидемическим эффектом [1], что подтверждается проведенным исследованием. Благодаря плеiotропным свойствам аторвастатина через 5 лет терапии по данным дуплексного сканирования не выявлено прогрессирования атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Пациенты пожилого возраста хорошо переносят аторвастатин, развившиеся нежела-

тельные явления имели нетяжелый характер: диспептические явления наблюдали только в первые 3 мес., повышение трансаминаз более чем в 2 раза в течение 5-летнего наблюдения у 20 пациентов носило нестойкий характер. Незначительная выраженность побочных эффектов аторвастатина обусловлена, вероятно, применением невысоких доз препарата.

Полученные результаты дают основание считать, что длительная низкодозовая терапия аторвастатином у больных пожилого возраста с СД-2 и ДЛП является эффективной в профилактике прогрессирования макрососудистых осложнений при СД. Аторвастатин в указанных дозах значительно снижает уровень ОХС и ТГ, является безопасным и хорошо переносится, что позволяет назначать его непрерывно в течение нескольких лет, не опасаясь риска побочных действий у пациентов пожилого возраста.

### Литература

1. Д. М. Аронов Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология 2004; 10: 85–92.
2. Т. Т. Батышева, А. А. Рыжак, Л. А. Новикова Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. Леч врач 2004; 1: 8–10.
3. М. Г. Глезер Пожилой возраст: сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Липидснижающая терапия у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. Клинический геронт 2000; 11–12: 43–64.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2009; 27–53.
5. Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 150–1.
6. А. В. Сусеков, М. Ю. Зубарева, А. Д. Деев и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MMS). Сердце 2006; 5(6): 324–8.
7. М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова Сердечно-сосудистые факторы риска у пожилых больных

### Выводы

Аторвастатин (Липтонорм) в дозе 10–20 мг/сут. у больных пожилого возраста СД-2 и ДЛП эффективно снижает уровень ОХС, ХС ЛНП и ТГ, у 68 % пациентов прием 20 мг/сут. препарата позволяет достичь целевых уровней липидного спектра.

Длительная низкодозовая терапия аторвастатином позволяет предотвратить по данным дуплексного сканирования прирост толщины КИМ, замедляя прогрессирование атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Аторвастатин в невысоких дозах безопасен при длительном применении, хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам пожилого возраста с СД-2 и ДЛП для долгосрочной терапии в повседневной клинической практике врачей различных специальностей: кардиологов, терапевтов, эндокринологов, неврологов.

- сахарным диабетом 2 типа и методы их коррекции. РМЖ 2002; 10: 480–5.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol without Use the Preparative Ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebocontrolled trial. Lancet 2003; 361(9374): 2005–16.
10. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER). Lancet 2002; 360(9346): 1623–30.
11. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet 2004; 364: 685–96.
12. Skandinavian 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: 1383–9.

Поступила 26/02—2010

Издательство Силицей-Полиграф