

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У КОМБІНАЦІЇ З ФІБРАТАМИ І ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИМИ ЖИРНИМИ КИСЛОТАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ*

Сипало А. О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І., Паштіані Р. В.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
anna.kalinichenk@yandex.ru*

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу є проблемою в системі охорони здоров'я через спільність патогенезу, зокрема, негативного впливу на показники ліпідного обміну, що зумовлює необхідність пошуку нових і сучасних підходів до лікування цих часто поєднаних патологій. У таких пацієнтів наявна так звана атерогенна ліпідна тріада, що характеризується підвищенням холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і пов'язаних з ними підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), «дрібних щільних частинок» ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а також зниженням рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [1].

Великою кількістю масштабних досліджень доведено, що медикаментозна гіпо-

ліпідемічна терапія зменшує захворюваність ІХС і смертність від неї [2, 3].

Найбільш вивченими і широко використовуваними ліпідознижуючими препаратами є статини. Ефективність терапії, спрямованої на зниження рівня атерогенних ліпідів у сироватці крові, у первинній та вторинній профілактиці ІХС було доведено результатами великих епідеміологічних досліджень WOSCOPS, AFCAPS, 4S, CARE, LIPID, у яких статини продемонстрували найкращі результати [5–7].

Однак, незважаючи на те, що застосування статинів знижує кардіоваскулярну смертність, у пацієнтів на ЦД 2 типу на тлі проведення адекватної статинотерапії залишається високий залишковий (резидуальний) серцево-судинний ризик [8], а збільшення дози статину при проведенні

* Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (державний реєстраційний №0111U001395).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 28.03.2017.

агресивної ліпідознижуючої терапії не призводить до зменшення резидуального ризику в даній групі хворих [9].

Таким чином, застосування тільки статинів з метою гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу не дозволяє досягти бажаних результатів.

Залишається актуальною проблема пошуку нових методів корекції ліпідного

спектра у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. Виходячи з цього, сформульована мета дослідження.

Мета: провести порівняльну характеристику застосування статинів у комбінації з фібратами і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети та завдань дослідження було обстежено 75 хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Діагноз установлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».

Усім хворим проведено комплексне обстеження з визначенням показників ліпідного профілю, а саме рівня загального холестерину (ЗХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), рівня тригліцеридів (ТГ) проводили за стандартною біохімічною методикою. Розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) проводили за формулою Клімова А. М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$; рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = $ТГ / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л); рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$, (ммоль/л).

Хворі на ІХС та ЦД 2 типу були поділені на дві підгрупи залежно від одержуваної гіполіпідемічної терапії. У першу підгрупу увійшло 37 хворих на ішемічну хворобу серця та супутній ЦД 2 типу, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 14 мг на добу після вечері. До другої підгрупи увійшло 38 хворих з такими ж нозологічними одиницями, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) у дозі 1000 мг вранці та ввечері.

Ліпідознижуюча терапія призначалася в складі комплексної терапії для певних нозологічних форм, що включала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретики, бета-блокатори, за призначенням нітрата, у ролі антиагрегантної терапії — ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–100 мг/доб, пероральні цукрознижувальні препарати.

Ефективність і переносимість лікування оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів, які повідомлялися хворими, а також з урахуванням об'єктивних даних спостереження лікаря і динаміки зміни показників лабораторних та інструментальних досліджень протягом 10–12 днів лікування в стаціонарі, а також через 1 місяць терапії. Обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Statistica for Windows з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході нашого дослідження було виявлено, що у хворих 1 підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували атор-

вастатин та фенофібрат, після лікування рівень ЗХС достовірно знизився на 4,67% (з $5,57 \pm 1,41$ ммоль/л до $5,31 \pm 0,93$ ммоль/л),

**Динаміка показників ліпідного обміну
у хворих на ішемічну хворобу серця та ЦД 2 типу залежно
від типу комбінованої гіполіпідемічної терапії (M ± SD)**

Показники	До лікування, (n = 75)	Після лікування (1 місяць)		p
		1 підгрупа, (n = 37)	2 підгрупа, (n = 38)	
ЗХС, ммоль/л	5,57 ± 1,41	5,31 ± 0,93	5,25 ± 1,32	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 ± 0,18	1,93 ± 0,09	2,16 ± 0,16	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,17 ± 0,34	0,79 ± 0,28	0,86 ± 0,33	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,89 ± 1,39	3,16 ± 0,98	3,18 ± 1,26	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	2,53 ± 0,15	1,76 ± 0,18	1,81 ± 0,14	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
КА	3,89 ± 1,3	3,31 ± 1,1	3,33 ± 1,2	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05

рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 40,42 % (з 1,15 ± 0,18 ммоль/л до 1,93 ± 0,09 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 32,48 % (з 1,17 ± 0,34 ммоль/л до 0,79 ± 0,28 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,77 % (з 3,89 ± 1,39 ммоль/л до 3,16 ± 0,98 ммоль/л), рівень ХС ЛПДНЩ знизився на 30,43 % (з 2,53 ± 0,15 ммоль/л до 1,76 ± 0,18 ммоль/л), КА знизився на 14,91 % (з 3,89 ± 1,3 до 3,31 ± 1,1), (p < 0,05), (табл. 1). За результатами дослідження DAIS, було доведено сприятливі ефекти фенофібрату на ліпідний спектр. У порівнянні з вихідними значеннями препарат показав зниження ЗХС крові на 10 %, ХС ЛПНЩ — на 7 %, ТГ — на 29 %, підвищення ХС ЛПВЩ — на 8 %, (p < 0,001). Крім того, під дією фенофібрату відзначено більш виразне збільшення розміру часток ХС ЛПНЩ. Комбінація статинів і фібрів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволяє чітко знижувати резидуальний серцево-судинний ризик, показуючи при цьому гарну переносимість [10]. Схожі дані отримані також у роботі Журавльової Л. В. та співавторів, у якій відмічалася зниження ТГ, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ,

зниження рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ (p < 0,05) [11].

У хворих другої підгрупи, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти після лікування рівень рівень ЗХС достовірно знизився на 5,74 % (з 5,57 ± 1,41 ммоль/л до 5,25 ± 1,32 ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ достовірно підвищився на 46,76 % (з 1,15 ± 0,18 ммоль/л до 2,16 ± 0,16 ммоль/л), рівень ТГ знизився на 26,49 % (з 1,17 ± 0,34 ммоль/л до 0,86 ± 0,33 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 18,25 % (з 3,89 ± 1,39 ммоль/л до 3,18 ± 1,26 ммоль/л), рівень ХС ЛПНЩ знизився на 28,45 % (з 2,53 ± 0,15 ммоль/л до 1,81 ± 0,14 ммоль/л), КА знизився на 14,39 % (з 3,89 ± 1,3 до 3,33 ± 1,2), (p < 0,05).

У дослідженні ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) вивчалася ефективність застосування омега-3 ПНЖК. Прийом 1г омега-3 ПНЖК на добу викликав зниження рівня ТГ, а при поєднанні зі статинами відмічався більш виразний гіпотригліцеридемічний ефект [12, 13]. У роботі Стаценко М. Є. та співавторів

відмічалось достовірне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА при використанні комбінованої терапії статинів у поєднанні з омега-3 ПНЖК у пацієнтів на ЦД 2 типу, асоційованим ІХС. Комбінація статинів з омега-3 ПНЖК супроводжувалася не тільки більш вираженим гіпотригліцеридемічним ефектом, але і викликала достовірно більш значуще підвищення ХС ЛПВЩ, ніж при монотерапії статинами [14]. Таким чином, використання комбінації двох гіполіпідемічних препаратів, а саме статинів і омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу, безпечно і може бути рекомендовано при наявності змішаної дисліпідемії, а також при неможливості досягнення цільових рівнів ліпідограми.

Порівняльна характеристика застосування статинів у комбінації з фібратами

і омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не показала наявності достовірних змін у показниках ліпідного обміну ($p > 0,05$). Відзначено лише тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у хворих 2 підгрупи, порівняно з хворими, які отримували комбінацію аторвастатину і фібрату, але достовірних змін не виявлено ($p > 0,05$). Також помітна тенденція в більш значущому зниженні рівня ТГ у хворих, які отримували в ролі гіполіпідемічної терапії аторвастатин і фібрат, але ці зміни не достовірні ($p > 0,05$).

Таким чином, застосування статинів у комбінації з фібратами та омега-3 ПНЖК у хворих на ІХС та ЦД 2 типу дозволить знизити резидуальний серцево-судинний ризик у даної когорти хворих.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження продемонструвало позитивний вплив на показники ліпідного обміну комбінацій гіполіпідемічної терапії у вигляді аторвастатину з фібратом і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за рахунок зниження атерогенних фракцій і збільшення проатерогенних.
2. За результатами нашого дослідження достовірних відмінностей ліпідограми

залежно від схем гіполіпідемічної терапії (аторвастатин і фібрати; аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти) у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не було виявлено, але відзначено тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували омега-3 поліненасичені жирні кислоти в доповнення до статину і до зниження рівня ТГ у хворих, які отримували фібрати в комбінації зі статинами.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Betteridge DJ. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:278-290. doi.org/10.1038/nrcardio.2011.23
2. Grundy S, Cleeman J, Merz C, et al. *Circulation* 2004;110:227-239. doi.org/10.1161/01.CIR.0000151100.28000.B3
3. Halle M, Berg A, Baumstark MW, et al. *Atherosclerosis* 2007; 143(1):185-192. doi.org/10.1016/S0021-9150(98)00278-0
4. Amosova EN. *Cerce i Sudyny* 2011; 1:6-19.
5. Baigent C, et al. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278. doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1
6. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. *BMJ* 2009; 338:2376. doi.org/10.1136/bmj.b2376
7. Taylor F, Ward K, Moore THM, et al. *Coch Database of Systematic Rev* 2011; 1:Art. N CD004816.
8. The ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-1574. doi.org/10.1056/NEJMoa1001282
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435. doi.org/10.1056/NEJMoa050461
10. Bagrij AJ. *Novosti Medicyny i Farmacii* 2010, available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15045>.
11. Zhuravljova LV, Il'chenko IA, Lopina NA. *Ukr Terapevt Zhurn* 2012; 2:47-52.
12. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *N Engl J Med* 2012; 367:309-318. doi.org/10.1056/NEJMoa1203859
13. Kim SH, Kim MK, Lee HY, et al. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:110-116. doi.org/10.1038/ejcn.2011.120
14. Stacenko ME, Turkina SV, Inina LI. *Volgogradskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal* 2012; 3:27-30.

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ
У КОМБІНАЦІЇ З ФІБРАТАМИ ТА ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИМИ
ЖИРНИМИ КИСЛОТАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ
ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Сипало А. О., Кравчун П. Г., Кадикова О. І., Паштіані Р. В.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
anna.kalinichenk@yandex.ru*

У статті проведено порівняльну характеристику застосування статинів у комбінації з фібратами та омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу. Обстежено 75 хворих на ІХС та ЦД 2 типу, які були поділені на дві підгрупи залежно від одержуваної гіполіпідемічної терапії. До першої підгрупи увійшло 37 хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу, які в ролі ліпідознижуючої терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і фенофібрат у дозі 14 мг на добу після вечері. До другої підгрупи увійшло 38 хворих з такими ж нозологічними одиницями, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу і омега-3 поліненасичені жирні кислоти у дозі 1000 мг вранці та ввечері. Проведене дослідження продемонструвало позитивний вплив на показники ліпідного обміну комбінацій гіполіпідемічної терапії у вигляді аторвастатину з фібратом і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за рахунок зниження атерогенних фракцій і збільшення проатерогенних. За результатами нашого дослідження достовірних відмінностей ліпидограми залежно від схем гіполіпідемічної терапії (аторвастатин і фібрат; аторвастатин і омега-3 поліненасичені жирні кислоти) у хворих на ІХС та ЦД 2 типу не було виявлено, але відзначено тенденцію до збільшення рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів, які отримували омега-3 поліненасичені жирні кислоти в доповнення до статину і до зниження рівня ТГ у хворих, які отримували фібрати в комбінації зі статинами.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, статини, фібрати, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ
В КОМБИНАЦИИ С ФИБРАТАМИ И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ
ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Сыпало А. О., Кравчун П. Г., Кадыкова О. И., Паштиани Р. В.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина
anna.kalinichenk@yandex.ru*

В статье проведена сравнительная характеристика применения статинов в комбинации с фибратами и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 75 больных ИБС и СД 2 типа, которые были разделены на две подгруппы в зависимости от получаемой гиполлипидемической терапии. В первую подгруппу вошли 37 больных ИБС и сопутствующим СД 2 типа, в качестве липидоснижающей терапии получали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки и фенофибрат в дозе 14 мг в сутки после ужина. Во вторую подгруппу вошли 38 больных с такими же нозологическим единицам, которые получали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 1000 мг утром и вечером. Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние на показатели липидного обмена комбинаций гиполлипидемической терапии в виде аторвастатина с фибратом и омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами у больных с ИБС и СД 2 типа за счет снижения атерогенных фракций и увеличения проатерогенных. По результатам нашего исследования достоверных различий липидограммы в зависимости от схем гиполлипидемической терапии (аторвастатин и фибрат; аторвастатин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) у больных с ИБС и СД 2 типа установлено не было, но отмечена тенденция к увеличению уровня ХС ЛПВП у пациентов, получавших омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дополнение к статину и к снижению уровня ТГ у больных, получавших фибрат в комбинации со статином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, статины, фибраты, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF APPLICATION OF STATINS IN COMBINATION WITH FIBRATES AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A. O. Sypalo, P. G. Kravchun, O. I. Kadykova, R. V. Pashtiani

*Kharkiv national medical University, Kharkiv, Ukraine
anna.kalinichenk@yandex.ru*

The comparative characteristic of application of statins in combination with fibrates and omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus were hold in the article. The study included 75 patients with CHD and type 2 diabetes mellitus, who were divided into two subgroups depending on the received lipid-lowering therapy. The first subgroup included 37 patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes mellitus, who in order to low the lipid level received atorvastatin in dose of 20 mg per day and fenofibrate at a dose of 14 mg per day after dinner. The second subgroup included 38 patients with the same nosological units who received atorvastatin in dose of 20 mg / day and omega-3 polyunsaturated fatty acids at a dose of 1000 mg in the morning and in the evening. The study demonstrated a positive effect of combinations of lipid-lowering therapy on lipid metabolism in the form of atorvastatin with fibrates and omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus due to the reduction of atherogenic fractions and increase of proatherogenic ones. According to the results of our study any significant differences of lipidogram depending on the lipid-lowering therapy schemes (atorvastatin and fibrates; atorvastatin and omega-3 polyunsaturated fatty acids) in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus has not been established, but there was a trend to increase the level of HDL cholesterol in patients treated with omega-3 polyunsaturated fatty acids in addition to statin and to reduce TG in patients treated with fibrates in combination with statins.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, statins, fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids.