

дителей, принцип смыкания-размыкания и фиксации в сомкнутом положении. Исходно все эти нюансы показали нам достаточно неудобными, но при дальнейшем использовании мы убедились в том, что конструктивная особенность, а именно цилиндрическая форма кремольер фирмы GIMMI, служит фактором, позволяющим избежать их чрезмерной угловой деформации по отношению к рабочей части.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение методики «SILS+» и минилапароскопии дало возможность выполнять операции с меньшей травматичностью, чем при стандартных лапароскопических вмешательствах. Технический потенциал позволяет использовать обозначенные малоинвазивные технологии как при хронических, так и при острых заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, включая сочетанные операции. Использование минилапароскопической и «SILS+» технологий возможно только при соблюдении принципа прецизионности техники хирургических манипуляций, что обеспечивает безопасность их применения, а частота развития интра- и после-

операционных осложнений сравнима со стандартными лапароскопическими вмешательствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина.— М.: Изд. дом «М. Вести», 2002. — 416 с.
2. Ермаков Е. А. Лечение малоинвазивными методами желчнокаменной болезни, осложненной нарушенной проходимостью магистральных желчевыводящих протоков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 2003. — 1 с.
3. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
4. Старков Ю. Г., Шишин К. В., Солодина Е. Н. // Тихоокеанский мед. журн. — 2009. — № 2 (91) — С. 93.
5. Fritscher-Ravens A., Mosse C. A., Mukherjee D., et al. // Gastrointest Endosc. — 2005. — Vol. 58. — P. 585—591.
6. Hochberger J., Lamade W. // Gastrointest Endosc. — 2005. — Vol. 62. — P. 293—296.
7. Kantsevov S. V., Jagannath S. B., Niiyama H. // Gastrointest Endosc. — 2005. — Vol. 62. — P. 287—292.
8. Navarra G., Pozza E., Occhionorelli S., Carcoforo P., Donini I. // Br J Surg. — 1997. — Vol. 84 (5). — P. 695
9. Reddy D. N., Rao G. V. // Gastrointest Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. 501—502.
10. Shih S. P., Kantsevov S. V., Kalloo A. N., et al. // Gastrointest Endosc. — 2007. — Vol. 21. — P. 1450—1453.

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Л. И. Инина

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

УДК 616.379-008.64-085.31

В ходе проведенных исследований была показана безопасность препаратов «Атероблок» и «Акталипид», применяемых в коррекции липидного спектра у больных сахарным диабетом типа 2 с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, атероблок, акталипид, аспарагиновая и аланиновая аминотрансферазы, билирубин сыворотки крови, креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина.

М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, L. I. Inina

CLINICAL EXPERIENCE OF ADMINISTERING ATEROBLOCK AND AKTALIPID TO DYSLIPIDEMIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Results of our study indicate that combined hypolipidemic therapy with Ateroblock and Aktalipid proved effective and safe for patients with diabetes type 2 with ischemic heart disease and hypertension.

Key words: diabetes, dyslipidemia, Ateroblok, Aktalipid, aspartic and alanine amino transferase, Bilirubin in blood serum, serum creatinine, creatinine clearance.

Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) встречаются в 3—4 раза чаще, чем в общей популяции, что обус-

ловлено рядом причин и, прежде всего, ранним агрессивно развивающимся атеросклеротическим процессом [2], и предусматривают обязательное

использование средств, влияющих на уровень липидов крови в комплексном лечении этой категории пациентов [3]. В силу убедительных данных, полученных в рандомизированных исследованиях по снижению смертности от ишемической болезни сердца у больных СД 2 — 4S, HPS, CARDS, в большинстве случаев этим пациентам показана терапия статинами. В Российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2011) [4] подчеркивается, что пациенты СД 1 и СД 2 даже при отсутствии симптомов сердечно-сосудистых заболеваний относятся к группе высокого, а при наличии микроальбуминурии — очень высокого кардиоваскулярного риска. Поэтому уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) должен не превышать у этих пациентов 1,8 ммоль/л или снижаться на 50 % от исходного уровня при невозможности достижения целевых значений. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009) [3] отмечено, что у пациентов СД 2 даже при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) должен контролироваться гиполипидемическими препаратами, а терапию статинами в этом случае следует начинать при уровне общего холестерина (ОХС) более 3,5 ммоль/л. При сочетании СД с сердечно-сосудистой патологией, терапию статинами начинают при любом уровне ХС-ЛПНП (даже при нормальном) и снижают до концентрации менее 2,0 ммоль/л. Более того, у больных СД 2 характерно повышение уровня триглицеридов (ТГ), обусловленное повышением поступления в кровь свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани. Поэтому липидные нарушения, возникающие при СД 2, как правило, возможно скорректировать только при проведении комбинированной липидснижающей терапии. В качестве препарата, влияющего на уровень ТГ, могут быть использованы омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), которые снижают содержание ТГ плазмы крови на 21—79 % за счет частичного подавления синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печеночными клетками и усиления катаболизма хиломикронов, ОХС — на 34—65 %, при этом повышается уровень ХС ЛПВП до 18 %. Также, во всех клинических исследованиях, проведенных с применением омега-3 ПНЖК, наблюдалось значительное снижение уровня ЛПОНП крови [1].

Прием гиполипидемических препаратов, как и любых лекарственных средств, сопряжен с риском развития нежелательных явлений. Однако показано, что польза от снижения атерогенных липопротеинов значительно превышает риск развития побочных эффектов. Безопасность комбинация статинов + омега-3 ПНЖК в настоящее время практически не

изучалась. Предполагается, что совместное применение этих препаратов может повысить эффективность проводимой гиполипидемической терапии для достижения целевых уровней ХСЛПНП и ТГ при недостаточной эффективности монотерапии статинами. Комбинация статинов с омега-3 ПНЖК может сопровождаться не только более выраженным гипотриглицеридемическим эффектом, но и вызывать достоверно более значимое повышение холестерина высокой плотности, нежели при монотерапии статинами [10]. Проведенное нами ранее исследование продемонстрировало достоверное снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекса атерогенности при использовании комбинированной терапии статином в сочетании с омега-3 ПНЖК у пациентов сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [7]. Поэтому исследование безопасности применения этой комбинации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца представляется актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить безопасность комбинированной липидснижающей терапии (статинов в сочетании с препаратом омега-3 полиненасыщенных кислот) у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией и ИБС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило сравнительный проспективный характер в параллельных группах. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 40 пациентов СД 2 с артериальной гипертензией (АГ) I—II стадии по классификации ВНОК (2010) и стабильной стенокардией напряжения I—II ФК по классификации ВНОК (2009), средний возраст которых составлял $(63,2 \pm 10,6)$ лет. Все больные получали базисную терапию АГ и ИБС, включающую эналаприл ($15,5 \pm 4,5$) мг/сутки, амлодипин ($7,5 \pm 2,5$) мг/сутки, индапамид 2,5 мг/сутки, метопролол ($37,5 \pm 12,5$) мг/сутки, аспирин 100 мг/сутки, симавастин 20 мг в сутки (Акталипид, АО «Актавис» Исландия), при необходимости назначались диуретики и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались препараты гликлазид метформин. После формирования двух групп больных пациентам первой (основной) группы (20 человек) в дополнение к базисной терапии назначался препарат Омега-3 ПНЖК (Атероблок, АО «Актавис», Исландия) в суточной дозе 1000 мг. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии СД, АГ и ИБС. Характеристика больных представлена в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Характеристика групп больных, участвующих в исследовании

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных	20	20
Возраст, годы	64,9 ± 6,98	61,5 ± 10,77
Мужчины/женщины	6/14	2/18
Индекс массы тела, кг/м ²	30,28 ± 4,06	31,76 ± 4,42
САД, мм рт. ст	141,3 ± 11,03	142,5 ± 15,9
ДАД, мм рт. ст	84,25 ± 5,39	87,7 ± 9,57
Ишемическая болезнь сердца, кол-во больных	20	20
Гипертрофия левого желудочка, кол-во больных	13	13
Диабетические микроангиопатии, больных	16	16
- в том числе: ретинопатия, больных нефропатия, больных	14 2	15 1
Диабетическая периферическая нейропатия, больных	20	20
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	7,03 ± 1,03	6,25 ± 0,89
Гликированный гемоглобин, HbA _{1c}	5,79 ± 1,13	5,26 ± 0,89
ОХС, ммоль/л	6,52 ± 0,54	6,53 ± 0,22
ХсЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,26	1,34 ± 0,17
ХсЛПНП, ммоль/л	4,15 ± 0,36	4,57 ± 0,21
ХсЛПОНП, ммоль/л	1,04 ± 0,39	0,77 ± 0,31
Индекс атерогенности, у. е.	4,06 ± 0,20	3,10 ± 0,13
ТГ, ммоль/л	2,26 ± 1,27	1,88 ± 0,68

Для оценки безопасности проводимой терапии проводилось исследование активности аланиновой (АСТ) и аспарагиновой (АЛТ) аминотрансфераз унифицированным методом Райтмана-Френкеля, с использованием набора «LACHEMA»; уровня билирубина сыворотки крови — унифицированным методом Иендрашка с использованием реактивов «Оль-

векс», уровня креатинина сыворотки крови — унифицированным методом Поппера с использованием реактива «Лахема», с последующим расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ Excel и Statistica 6.0, оценка достоверности определяли по t-критерию Стьюдента и φ-критерию Фишера. Критический уровень значимости при проверке гипотез считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При терапии статинами существует дозозависимый риск повышения активности АСТ и АЛТ, повышение уровня билирубина, который в настоящее время рассматривается как более объективный показатель повреждения печени при терапии статинами, нежели чем гиперферментемия [8]. Вышеописанные побочные эффекты опосредуются развитием «статинового трансамината» [6].

В проведенном исследовании активность АЛТ и АСТ аланин-аминотрансферазы по окончании исследования достоверно не изменилась и составила для АЛТ (0,44 ± 0,15) ммоль/л vs (0,45 ± 0,11) ммоль/л и АСТ (0,31 ± 0,07) ммоль/л vs (0,36 ± 0,1) ммоль/л, в 1-й и 2-й группах соответственно, практически не отличаясь от исходных показателей (табл. 2).

Через 12 недель терапии содержание билирубина в сыворотки крови практически не изменилось как в основной, так и в контрольной группах.

По существующим научным данным и клиническому опыту применения статинов в рекомендуемых дозах эти препараты не вызывают поражение почек. Более того, в отдельных исследованиях есть указания на присущие им нефропротективные свойства [9, 12]. Комбинация статинов с препаратами омега-3-ПНЖК рассматривается как возможная у пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХБП) при наличии у них смешанной дислипидемии, однако только в случае неэффективности монотерапии статина по достижению целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л [11]. Учитывая необходимость приема пациентами с ХБП большого количества препаратов, важную роль играют возможные лекарственные взаимодействия. Важное значение, поэтому, имеет фармакокинетика препарата. Так, для статинов, метаболизирующихся через систему цитохрома печени P450 3A4 (CYP3A4) (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), может быть

ТАБЛИЦА 2

Влияние терапии на показатели активности трансаминаз, билирубина сыворотки крови

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 недель	Δ, %	исходно	через 12 недель	Δ, %
АСТ, ммоль/л	0,34 ± 0,15	0,31 ± 0,07	-10,2	0,32 ± 0,12	0,36 ± 0,1	10,94
АЛТ, ммоль/л	0,41 ± 0,11	0,44 ± 0,15	8,2	0,45 ± 0,15	0,45 ± 0,11	0,9
Билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	14,9 ± 1,5	14,6 ± 1,38	-1,88	14,6 ± 1,16	13,9 ± 1,46	-4,6

опасен одновременный прием препаратов, которые подавляют СYP3A4 (ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты). Существуют и новые дополнительные ограничения в дозах для симвастатина: не более 20 мг для пациентов, принимающих амлодипин [5]. Учитывая выше изложенное и тот факт, что у 51 % больных в нашем исследовании имела

место нефропатия I—II стадии, исследование функции почек у данной категории больных представляло особый интерес. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния используемой в исследовании комбинации (атероблок + акталипид) как на уровень креатинина сыворотки крови, так и на клиренс креатинина (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Влияние комбинированной терапии атероблоком и акталипидом на функциональные показатели почек

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 недель	Δ , %	исходно	через 12 недель	Δ , %
Креатинин, мкмоль/л	81,22 ± 17,68	88,67 ± 19,65	+17,3	76,03 ± 10,25	88,76 ± 20,44	+19,6
Клиренс креатинина, мл/мин	86,51 ± 18,90	80,94 ± 21,32	-1,26	96,32 ± 30,26	86,06 ± 30,81	-8,6

Выявленное в исследовании повышение уровня креатинина сыворотки крови, а также снижение скорости клубочковой фильтрации носило недостоверный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование комбинации двух гиполипидемических препаратов, относящихся к статинам и омега-3 полиненасыщенным жирным кислотам у больных СД 2, ассоциированного с АГ и ИБС, безопасно и может быть рекомендовано при наличии смешанной дислипидемии, а также при невозможности достижения целевых уровней липидограммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 14 (4). — С. 192—197.
2. Дедов И. И. и др. // Диабетология. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 418 с.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рос-

сийские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 6 (прил. 3). — 58 с.

4. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом ВНОК и Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» // Кардиоваскулярная профилактика. — 2011. — № 10 (6), прил. 2. — 64 с.

5. Колина И. Б. // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 8—12.

6. Силивончик Н. Н. // Медицинские новости. — 2011. — № 8. — С. 24—30.

7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Инина Л. И. и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2010. — № 2. — С. 37—39.

8. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. — 76 с.

9. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2005—2016.

10. Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., et al. // Clin ther. — 2007. — Vol. 29. — P. 1354—1367.

11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. — P. 1769—1818.

12. Tonelli M., Keech A., Shepherd J., et al. // J am soc. nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 3748—3754.