

УДК 616-008.9-051:621.039.586

Погребняк О.О.

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПЛИВУ СИМВАСТАТИНУ І КОРАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

*Враховуючи витратність і потенційно можливі побічні ефекти статинів, закордонними вченими запропоновано поєднане застосування симвастатину з L-аргініном, який за допомогою поліпшення функції ендотелію сприяє нормалізації показників ліпідного обміну. Метою дослідження було підвищення ефективності лікування ішемічної хвороби серця у хворих цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення впливу симвастатину і кораргіну на показники вуглеводного та ліпідного обміну. Обстежені 175 хворих на ІХС були розподілені на вісім груп відповідно додаткового призначення симвастатину і кораргіну. Всім хворим визначали показники ліпідного та вуглеводного обміну. Враховуючи те, що всі хворі ІХС мали компенсоване протікання діабету, призначена терапія не мала істотного впливу на показники вуглеводного обміну (коливання глікемії натщесерце і HbA<sub>1c</sub> були незначними). Достовірна нормалізація показників вуглеводного обміну мала місце у хворих на ІХС з ЦД 2 типу, які отримували поєднану терапію симвастатином і кораргіном.*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, симвастатин, кораргін, глікозильований гемоглобін.

### Вступ

Доведено, що наявність дисліпідемії у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в 3-4 рази підвищує смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. Це зумовлює необхідність використання засобів для первинної та вторинної профілактики атеросклерозу, котрими на сьогодні є статини [10], завдяки доведеному сприятливому впливу на віддалений прогноз [1,2]. При призначенні статинів згідно сучасних вимог застосовують стратегію «лікувати до мети», в основі якої лежить підбір адекватних доз статину для досягнення цільових показників ЛПНГ [3-6]. Враховуючи затратність та потенціальні побічні ефекти даних препаратів зарубіжними авторами запропоновано і доведено ефективність поєднаного застосування симвастатину з L-аргініном, який через покращення функції ендотелію сприяє нормалізації показників ліпідного обміну [7-9].

### Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування ішемічної хвороби серця у хворих з цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення впливу симвастатину та кораргіну на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 175 хворих на ІХС віком від 34 до 87 років, середній вік  $61,0 \pm 8,0$  роки, серед яких було 96 (54,9%) чоловіків і 79 (45,1%) жінок. Всі обстежені отримували традиційну терапію. В залежності від додаткового призначення препаратів пацієнти були розподілені на вісім груп: 1гр.- 22 хворих на ІХС, які отримували симвастатин, 2гр.- 20 хворих на ІХС, отримували кораргін, 3гр.- 20 хворих на ІХС призначали симвастатин і кораргін, 4гр.- 20 хворих на ІХС з ЦД 2 типу отримували симвастатин, 5гр.- 23 хворі на ІХС з ЦД 2 типу приймали кораргін, 6гр.- 27 хворим на

ІХС з ЦД 2 типу, призначали симвастатин і кораргін, 7гр.- 20 хворих на ІХС отримували лише традиційну терапію, 8гр.- 23 хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу отримували лише традиційну терапію. Симвастатин («Вазостат-Здоров'я», ФК «Здоров'я», м. Харків) призначали в добовій дозі 20мг ввечері протягом 6 місяців, кораргін (ЗАТ «Технолог», м. Умань)- 0,1г L-аргініну гідрохлориду з 0,1г інозину-призначали по 3 таблетки за рази на добу до їжі протягом 2 місяців. Рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в плазмі визначали ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності розраховували по формулі W. Friedewald. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М.Клімова. Рівень глюкози визначався глюкозооксидазним методом з використанням стандартного набору реагентів FELICIT (НВП «Філісей-Діагностик», м. Дніпропетровськ) натще. Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) визначали за допомогою аналізатору Bio-Rad D-10 Hemoglobin Testing System («Bio-Rad Laboratories», США), використовуючи колориметричний тіобарбітуровий метод. Для статистичної обробки результатів застосовували критерій Фрідмана (ранговий дисперсійний аналіз за Фрідманом, ANOVA Фрідмана) – непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу, критерію Вілкоксона, для уникнення проблеми множинних порівнянь, застосовували поправку Бонферроні.

### Результати та їх обговорення

Призначення симвастатину, кораргіну та їх поєднане застосування у хворих на ІХС не здійснювало статистично значимого впливу на показники вуглеводного обміну, коливання глікемії натще та HbA<sub>1c</sub> були в межах фізіологічної норми ( $p > 0,05$  в усіх випадках). Призначення сим-

вастатину, кораргіну та їх поєднане застосування у хворих на ІХС з ЦД 2 типу не мало суттєвого впливу на показники вуглеводного обміну, діабет в усіх пацієнтів був компенсований, а коливання глікемії натще та  $HbA_{1c}$  були відповідно в 4-6 групах у межах  $9,03 \pm 1,23$ ,  $8,68 \pm 1,17$ ,  $6,78 \pm 0,97$  ммоль/л та  $10,9 \pm 1,29$ ,  $9,46 \pm 1,25$ ,  $8,79 \pm 1,18$  % ( $p > 0,05$  в усіх випадках).

До лікування у хворих на ІХС рівень ЗХС плазми становив  $6,09 \pm 1,24$  ммоль/л, через 3 місяці після призначення симвастатину –  $4,95 \pm 0,75$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $4,87 \pm 0,90$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ТГ плазми у цих хворих при поступленні складав  $2,27 \pm 0,93$

ммоль/л, через 3 місяці –  $1,83 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $1,79 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ЛПНГ складав  $4,21 \pm 1,09$  ммоль/л, через 3 місяці –  $3,17 \pm 0,97$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ), а через 6 місяців –  $3,07 \pm 0,91$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). При поступленні рівень ЛПДНГ у хворих на ІХС складав  $0,45 \pm 0,19$  ммоль/л, через 3 місяці –  $0,37 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), а через 6 місяців –  $0,36 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). ІА до початку лікування складав  $2,29 \pm 0,85$  абс. од., через 3 місяці –  $1,70 \pm 0,61$  абс. од. ( $p < 0,005$ ) і через 6 місяців –  $1,67 \pm 0,59$  абс. од. ( $p < 0,005$ ) (рис.1.1).

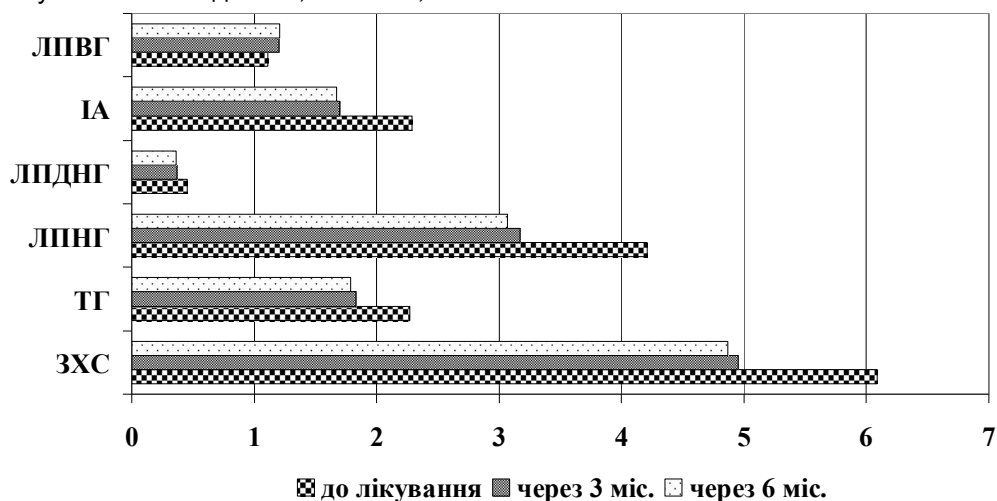


Рисунок 1.1. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС під впливом симвастатину

До лікування у хворих на ІХС рівень ЗХС плазми складав  $6,11 \pm 1,22$  ммоль/л, через 3 місяці після призначення кораргіну –  $5,56 \pm 0,79$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), а через 6 місяців –  $5,46 \pm 0,83$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Рівень ТГ плазми у цих хворих до лікування становив  $1,79 \pm 0,63$  ммоль/л, через 3 місяці –  $1,63 \pm 0,33$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), а через 6 місяців –  $1,61 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПНГ до лікування становив  $4,03 \pm 1,01$

ммоль/л, через 3 місяці –  $3,51 \pm 0,91$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) і через 6 місяців –  $3,44 \pm 0,88$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Відмічалась тенденція до зниження ЛПВГ, ЛПДНГ ( $p > 0,05$ ) (рис.1.2).

Поєднана терапія симвастатин і кораргіном у хворих на ІХС дозволяє більш суттєво покращити обмін речовин у цих хворих, порівняно із самостійним застосуванням симвастатину і кораргіну (рис 1.3).

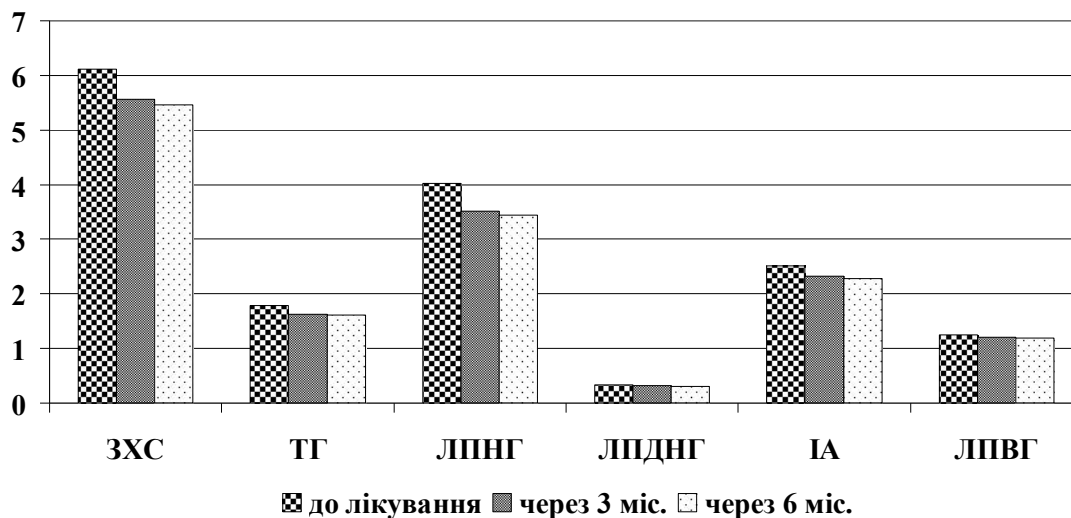


Рисунок 1.2. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС під впливом кораргіну

При поступленні в стаціонар у цих хворих рівень ЗХС плазми складав  $6,29 \pm 1,09$  ммоль/л, через 3 місяці після призначення поєднаної терапії симвастатином і кораргіном –  $4,96 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $4,84 \pm 0,35$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). Рівень ТГ становив  $2,34 \pm 1,42$  ммоль/л, через 3 місяці –  $1,81 \pm 0,35$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), а через 6 місяців –  $1,76 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). Рівень ЛПНГ дорівнював  $3,56 \pm 1,27$  ммоль/л, через 3 місяці –  $2,62 \pm$

$0,55$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ) і через 6 місяців –  $2,53 \pm 0,42$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПДНГ становив  $0,47 \pm 0,28$  ммоль/л, через 3 місяці –  $0,38 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $0,37 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). ІА при дорівнював  $3,09 \pm 1,23$ , через 3 місяці –  $2,24 \pm 0,49$  ( $p < 0,005$ ) і через 6 місяців –  $2,21 \pm 0,35$  ( $p < 0,005$ ). Рівень ЛПВГ становив  $1,67 \pm 0,68$ , через 3 місяці –  $1,83 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), а через 6 місяців –  $1,90 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ). (рис.1.3)

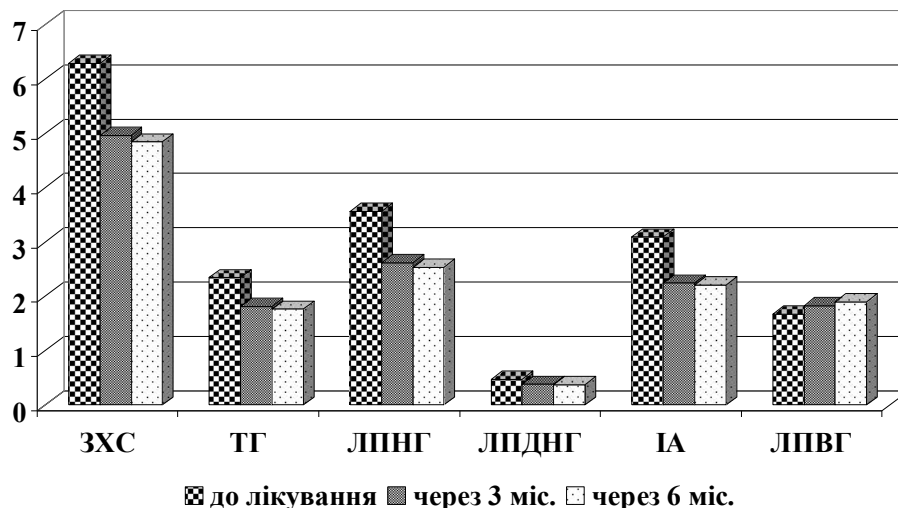


Рисунок 1.3. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС під впливом одночасного призначення симвастатину і кораргіну

Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом призначення сим-

вастатину представлені на рис. 1.4.

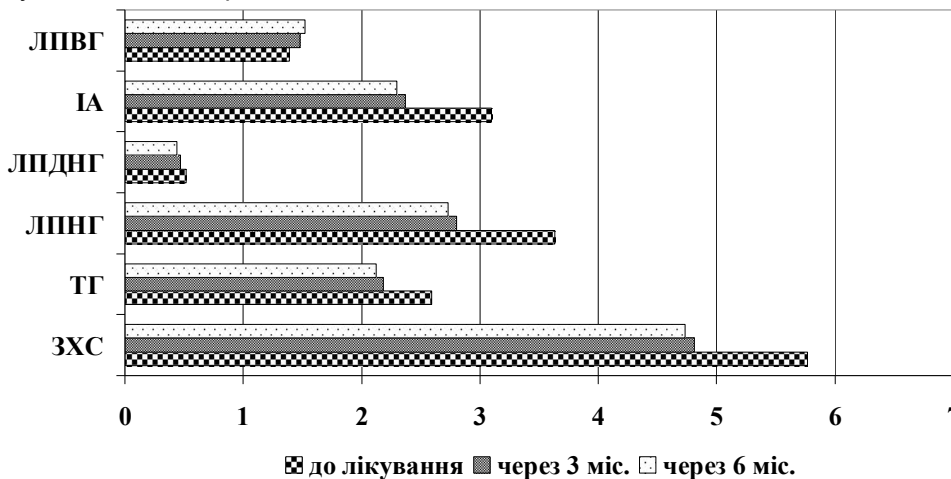


Рисунок 1.4. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом симвастатину

Рівень ЗХС плазми у цих пацієнтів до лікування становив  $5,77 \pm 0,85$  ммоль/л, через 3 місяці –  $4,81 \pm 0,69$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) і через 6 місяців –  $4,73 \pm 0,60$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ТГ складав –  $2,59 \pm 1,54$  ммоль/л, через 3 місяці –  $2,18 \pm 0,76$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) і через 6 місяців –  $2,12 \pm 0,49$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ЛПНГ до початку лікування дорівнював –  $3,63 \pm 1,31$  ммоль/л, через 3 місяці –  $2,80 \pm 1,18$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $2,73 \pm 1,13$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). Рівень ЛПДНГ складав  $0,52 \pm 0,31$  ммоль/л, через 3 місяці –  $0,47 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p$

$< 0,05$ ) і через 6 місяців –  $0,44 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Рівень ІА становив –  $3,10 \pm 0,71$ , через 3 місяці лікування –  $2,37 \pm 0,51$  і через 6 місяців –  $2,30 \pm 0,44$  ( $p < 0,005$  в обох випадках) (рис.1.4).

Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом призначення кораргіну представлені на рис. 1.5.

Рівень ЗХС плазми у цих хворих до лікування становив  $6,58 \pm 1,36$  ммоль/л, через 3 місяці лікування кораргіном –  $6,15 \pm 0,62$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ) і через 6 місяців –  $5,98 \pm 0,30$  ( $p > 0,05$ ). Рівень ТГ складав  $3,16 \pm 0,93$  ммоль/л, через 3 мі-

сяці –  $2,93 \pm 0,21$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ) і через 6 місяців –  $2,90 \pm 0,24$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Рівень ЛПНГ дорівнював  $4,13 \pm 1,76$  ммоль/л, через 3

місяці –  $3,72 \pm 1,16$  ( $p < 0,05$ ) і через 6 місяців –  $3,62 \pm 0,42$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Відмічалась тенденція до нормалізації рівнів ЛПДНГ, ЛПВГ та ІА.

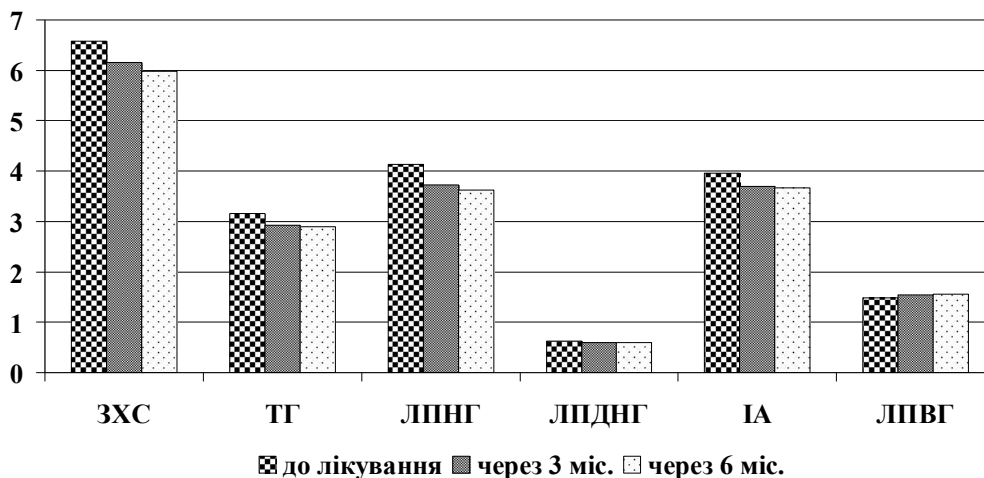


Рисунок 1.5. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом кораргіну

Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом поєднаної терапії

симвастатином з кораргіном продемонстровані на рис. 1.6.

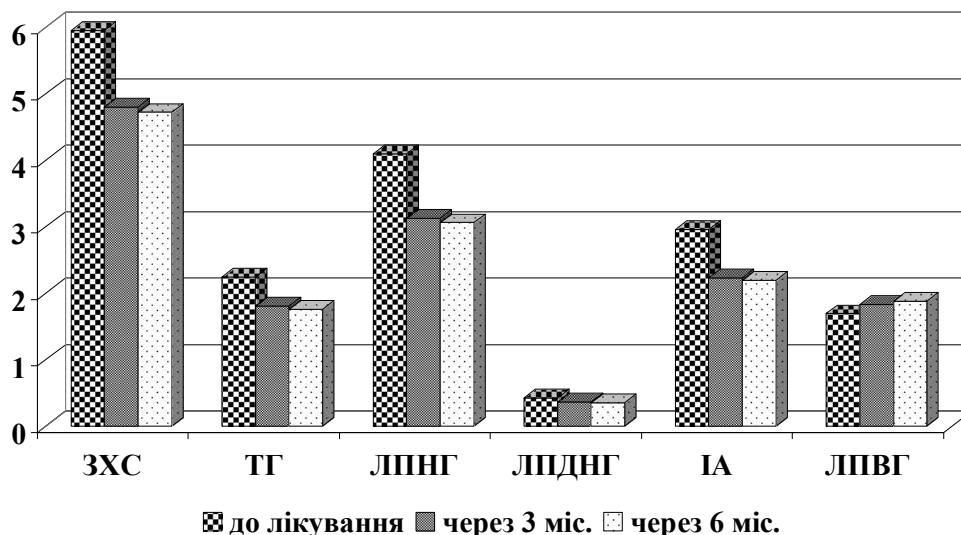


Рисунок 1.6. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС з ЦД 2 типу під впливом поєднаної терапії симвастатином і кораргіном

При поступленні в стаціонар у цих хворих рівень ЗХС плазми складав  $5,95 \pm 0,81$  ммоль/л, через 3 місяці після призначення поєднаної терапії симвастатином і кораргіном –  $4,80 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і через 6 місяців –  $4,72 \pm 0,35$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ТГ при поступленні становив  $2,24 \pm 0,81$  ммоль/л, через 3 місяці –  $1,81 \pm 0,39$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) і а через 6 місяців –  $1,76 \pm 0,34$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Рівень ЛПНГ дорівнював -  $4,10 \pm 1,59$  ммоль/л, через 3 місяці поєднаної терапії –  $3,13 \pm 0,69$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ) і через 6 місяців –  $3,06 \pm 0,57$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). Рівень ЛПДНГ становив  $0,42 \pm 0,17$  ммоль/л, через 3 місяці лікування –  $0,36 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) і через 6 місяців –  $0,35 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). ІА при поступленні дорівнював  $2,96 \pm 0,91$ , через 3 місяці –  $2,23 \pm 0,51$  ( $p < 0,005$ ) і через 6 місяців –  $2,19 \pm 0,44$  ( $p < 0,005$ ).

Рівень ЛПВГ при поступленні становив  $1,69 \pm 0,47$  ммоль/л, через 3 місяці –  $1,83 \pm 0,29$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), а через 6 місяців –  $1,88 \pm 0,31$  ( $p < 0,05$ ) (рис1.6).

Зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ІХС і хворих на ІХС з ЦД 2 типу, яким проводилась традиційна терапія, були несуттєвими ( $p > 0,05$  в усіх випадках).

### Висновки

1. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу доповнення традиційної терапії симвастатином позитивно впливає основні показники ліпідного профілю (зменшує рівень ЗХС на 22,0%,  $p < 0,01$ , ТГ на 22,2%,  $p < 0,01$ , ЛПНГ на 33,0%,  $p < 0,005$ , ЛПДНГ на 18,2%,  $p < 0,05$  та ІА на 34,8%,  $p < 0,005$ , має тенденцію до підвищення рівня ЛПВГ на 9,4%).

2. Зміни показників ліпідного профілю у хворих на ІХС з ЦД 2 типу на фоні додатково прийому кораргіну були менше виражені (зменшився рівень ЛПНГ на 14,1%,  $p < 0,05$ ), але простежувалась тенденція до зменшення рівня ЗХС 10,0%, ТГ на 9,0%, ЛПДНГ на 6,8%, ІА на 7,9% та збільшення рівня ЛПВГ на 5,4%.

3. Поєднана терапія симвастатином і кораргіном у хворих на ІХС з ЦД 2 типу дозволяє суттєво покращити показники ліпідного обміну (зменшується ЗХС на 26,1%, ( $p < 0,01$ ), ТГ на 27,3% ( $p < 0,01$ ), ЛПНГ на 34,0% ( $p < 0,005$ ), ЛПДНГ на 20,0% ( $p < 0,05$ ), ІА на 35,2% ( $p < 0,005$ ), збільшується рівень ЛПВГ на 11,2% ( $p < 0,05$ ) через 3 місяці лікування та тенденція до приросту рівня ЛПВГ через 6 місяців лікування на 8,3%.

### Література

1. Бут Г. Современные достижения и перспективные направления в терапии сахарного диабета 2-го типа / Г.Бут // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №3. – С. 83-86.
2. Давыдова И.В. Адекватная липидомодифицирующая терапия – залог успеха лечения пациентов с сахарным диабетом, дислипидемией и ишемической болезнью сердца / И.В.

3. Давыдова, Н.А. Перепельченко, О.И. Медведенко // Здоров'я України. – 2012. "Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія". – №2. – С. 40-41.
3. Єрмакович І.І. Ефективність симвастатину (Вазостат-Здоров'я) в корекції проявів метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця / І.І. Єрмакович, В.А. Чернішов // Здоров'я України. – 2008. – №5/1. – С.83-84.
4. Зилов А.В. Для лечения сахарного диабета 2-го типа необходимы эффективные, клинически проверенные лекарственные средства / А.В.Зилов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №1. – С. 54-55.
5. Мітченко О.І. Ефективність Симвастатину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та дисліпідемією / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов // Здоров'я України. – 2007. – №17. – С.70.
6. Rosenson R. Non-lipid-lowering effects of statins on atherosclerosis / R.Rosenson // Curr Cardiol Rep. – 1999. – V.1. – P. 225-232.
7. Rossitch E. L-arginine normalizes endothelial function in cerebral vessels from hypercholesterolemic rabbits / E. Rossitch, Jr.E Alexander, P.M.Black, J.P.Cooke // J. Clin. Invest. – 1991. – V. 87. – P. 1295-1299.
8. Schulze F. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides / F. Schulze, S.Glos, D.Petruschka [et al.] // Nutr. Res. – 2009. – V. 29(5). – P. 291-297.
9. Siasos G. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance / G. Siasos, D. Tousoulis, C. Vlachopoulos [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2009. – V. 22(6). – P. 586-592.
10. Snow V. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / V. Snow, M.D. Aronson, E.R. Hornbake [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – V.140. – P. 644-649.

### Реферат

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ СИМВАСТАТИНА И КОРАРГИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Погребняк Е.А.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, симвастатин, кораргин, гликозилированный гемоглобин.

Учитывая затратность и потенциально возможные побочные эффекты статинов, зарубежными учёными предложено сочетанное применение симвастатина с L- аргинином, который посредством улучшения функции эндотелия способствует нормализации показателей липидного обмена. Целью исследования было повышение эффективности лечения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа на основе изучения влияния симвастатина и кораргина на показатели углеводного и липидного обмена. Обследованные 175 больных ИБС были распределены на восемь групп соответственно дополнительного назначения симвастатина и кораргина. Всем больным определяли показатели липидного и углеводного обмена. Учитывая то, что все больные ИБС имели компенсированное течение диабета, назначенная терапия не имела существенного влияния на показатели углеводного обмена (колебания гликемии натощак и HbA<sub>1c</sub> были незначительными). Достоверная нормализация показателей углеводного обмена имела место у больных ИБС с СД 2 типа, которые получали сочетанную терапию симвастатином и кораргином.

### Summary

EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTIVENESS PROVIDED BY SIMVASTATIN AND KORARGIN ON INDICES OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES

Pohrebniak E.A.

Keywords: coronary heart disease, diabetes mellitus, Simvastatin, Korargin, glycosylated hemoglobin.

In view of the expensiveness and potential side effects of statins, foreign scientists have suggested the combined administration of Simvastatin and L-arginine which facilitates the normalization of lipid metabolism indices through enhancement of endothelium function. The purpose of the investigation lies in the improvement of the effectiveness of treatment for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes on the basis of the investigation of Simvastatin and Korargin impact on the indices of carbohydrate and lipid metabolism. 175 surveyed patients with CHD were distributed into eight groups with regard to the supplementary prescription of Simvastatin and Korargin. The indices of carbohydrate and lipid metabolism of all patients have been determined. As all patients had compensated diabetes, the therapy prescribed did not produce considerable influence on the indices of carbohydrate metabolism (fasting glucose fluctuation and HbA<sub>1c</sub> were insignificant). Patients with CHAD and type 2 DM who received combined treatment with Simvastatin and Korargin were proved to demonstrate reliable improvement of carbohydrate metabolic indices.