

УДК 616-008.9-051:621.039.586

О.О. ПОГРЕБНЯК

/ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава/

Безпека гіполіпідемічної терапії симвастатином і комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, та їх вплив на показники якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу

Резюме

Безопасность гиполипидемической терапии симвастатином и комбинированным препаратом, содержащим L-аргинина гидрохлорид и инозин, и их влияние на показатели качества жизни у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Погребняк

Медикаментозна корекція патогенетических звеньев ішемічної хвороби серця (ІБС) у хворих сахарним діабетом (СД) 2-го типу остається актуальною проблемою на сьогоднішній день. Целью дослідження було вивчення ефективності лікування ІБС у хворих СД 2-го типу на основі застосування симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид і інозин, на показники ліпідного обміну і якості життя. По результатам дослідження комбіноване лікування симвастатином і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид і інозин, хворим ІБС з СД 2-го типу надає достовірно виражений позитивний ефект на показники ліпідного обміну і якості життя. При цьому терапія є ефективною і абсолютно безпечною, що дає можливість рекомендувати її для ефективного лікування у хворих ІБС з СД 2-го типу.

Ключевые слова: ішемічна хвороба серця, сахарний діабет 2-го типу, ліпідний обмін, тимолова проба, якість життя

Summary

Safety of use of Simvastatin and Fixed Combination, Containing L-Arginine Hydrochloride and Inosine, and its Influence on Lipid Metabolism and Rate of Quality of Life Patients with CHD and Type 2 DM

O.O. Pogrebniak

Medicated compensating action of pathogenetic links of coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) remains an acute issue of the present time. The purpose of the investigation lies in improvement of treatment of CHD in patients with type 2 DM based on the safe effect of Simvastatin and fixed combination, containing L-arginine hydrochloride and inosine, on the indices of lipid metabolism and rate of quality of life. Due to results of research the combined prescription of Simvastatin and fixed combination, containing L-arginine hydrochloride and inosine, for patients with CHD with type 2 DM produces a truly distinct positive effect on lipid metabolism and quality of life. There at, medication appears to be effective and completely safe, which gives an opportunity to recommend it for effective treatment of patients with CHD and type 2 DM.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism, thymol test, quality of life

Медикаментозна корекція патогенетических ланок ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу залишається актуальною проблемою сьогодні [2, 5, 6, 8]. Хворі даної категорії мають особливо високий ризик ускладнень і високий рівень смертності [3, 7]. У пацієнтів з ЦД 2-го типу частіше всього відмічається так звана діабетична дисліпідемія, корекція якої лежить в основі медикаментом терапії хворих на ІХС з ЦД 2-го типу [4, 10]. Принципово новим є застосування разом зі статинами препаратів, що містять L-аргінін [1, 11, 12, 14].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування ІХС у хворих ЦД 2-го типу на основі безпечного впливу симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, на показники ліпідного обміну і якості життя.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 175 хворих з ІХС віком від 34 до 87 років, середній вік – 61,0±8,0 років, серед яких було 96 (54,9%) чоловіків і 79 (45,1%)

жінок. Всі обстежені отримували традиційну терапію. Залежно від додаткового призначення препаратів пацієнти були розподілені на 8 груп:

- група 1 – 22 хворих на ІХС, які отримували симвастатин;
- група 2 – 20 хворих на ІХС, які отримували комбінований препарат, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин;
- група 3 – 20 хворих на ІХС, яким призначали симвастатин і комбінований препарат, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин;
- група 4 – 20 хворих на ІХС з ЦД 2-го типу, що отримували симвастатин;
- група 5 – 23 хворих на ІХС з ЦД 2-го типу, які приймали комбінований препарат, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин;
- група 6 – 27 хворих на ІХС з ЦД 2-го типу, яким призначали симвастатин і комбінований препарат, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин;
- група 7 – 20 хворих на ІХС, що отримували лише традиційну терапію;
- група 8 – 23 хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, які отримували лише традиційну терапію.

Симвастатин призначали в добовій дозі 20 мг ввечері протягом 6 місяців. Комбінований препарат, що містить 0,1 г L-аргініну гідрохлориду та 0,1 г інозину, призначали по 3 таблетки 3 рази на добу до їди протягом 2 місяців. Рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) в плазмі крові визначали ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою W. Friedewald (Gotto, 2001).

Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Клімова. Рівні аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартамінотрансферази (АсАТ) визначали колориметричним методом, тимолову пробу – фотоколориметричним турбідиметричним методом. Показники якості життя оцінювали за Сіетльським опитувальником для хворих на стабільну стенокардію напруги. Для статистичної обробки результатів застосовували параметричний метод – t-критерій Ст'юдента для залежних груп та непараметричний метод – критерій Фрідмана (ранговий дисперсійний аналіз

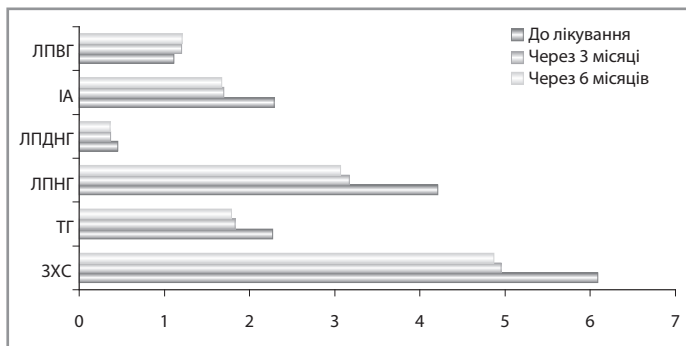


Рис. 1. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця під впливом симвастатину

Примітки: ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини, ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини, ЛПДНГ – ліпопротеїди дуже низької густини, ІА – індекс атерогенності, ТГ – тригліцериди, ЗХС – загальний холестерин.

за Фрідманом, ANOVA Фрідмана) – непараметричний аналог однофакторного дисперсійного аналізу [9].

Результати та їх обговорення

Призначення симвастатину хворим на ІХС дозволяє достовірно зменшити рівні ЗХС (на 23% через 3 місяці лікування та на 25,1% через 6 місяців лікування; $p < 0,01$ в обох випадках), рівні ТГ (відповідно на 24% та 26,8%; $p < 0,01$), ЛПНГ (на 32,8% та 37,1%; $p < 0,005$), ЛПДНГ (на 21,6% та 25%; $p < 0,01$), індекс атерогенності (ІА) (на 34,7% та 37,1%; $p < 0,005$ в обох випадках) (рис. 1).

Призначення комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, у хворих на ІХС дозволяє зменшити рівні ЗХС (на 11,9%; $p < 0,05$ через 6 місяців лікування), ТГ (на 11,2%; $p < 0,05$ через 6 місяців лікування), ЛПНГ (на 14,8% та 17,2% через 3 і 6 місяців лікування; $p < 0,05$ в обох випадках). Дана поєднана терапія у хворих на ІХС дозволяє знизити рівні ЗХС (на 26,8%, $p < 0,01$ та 30,0%, $p < 0,005$ від вихідного рівня через 3 і 6 місяців лікування відповідно), ТГ (на 29,3%, $p < 0,01$ та на 33,0%; $p < 0,005$), ЛПНГ (на 35,9% та 40,7%; $p < 0,005$), ЛПДНГ (на 23,7% та 27,0%; $p < 0,01$), ІА (на 37,9% та 39,8%; $p < 0,005$) та ЛПВГ (на 13,7% через 6 місяців лікування; $p < 0,05$) (рис. 2).

Призначення симвастатину у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу дозволяє суттєво зменшити рівні ЗХС (на 20% через 3 місяці лікування, $p < 0,05$ та на 22% через 6 місяців лікування, $p < 0,01$),

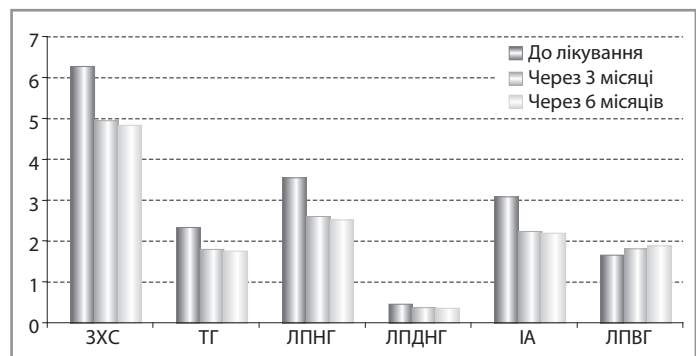


Рис. 2. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця під впливом одночасного призначення симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин

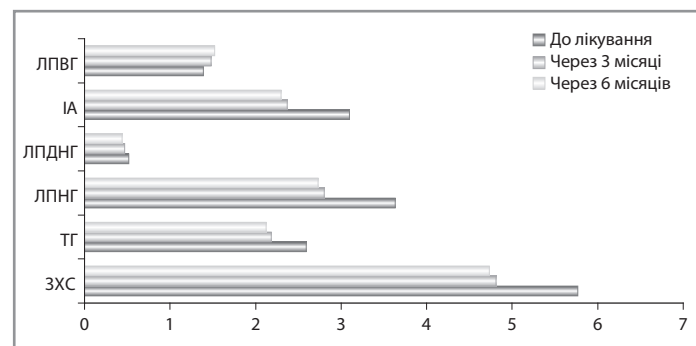


Рис. 3. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу під впливом симвастатину

ТГ (на 18,8%, $p < 0,05$ та на 22,2%, $p < 0,01$), ЛПНГ (на 29,6%, $p < 0,01$ та на 33,0%, $p < 0,005$), ЛПДНГ (на 10,6% та 18,2%; $p < 0,05$ в обох випадках) та ІА (на 30,8% та 34,8%; $p < 0,005$) (рис. 3). При призначенні комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу відмічається тенденція до зменшення рівнів ЗХС (на 7,0% та на 10,0% відповідно через 3 і 6 місяців лікування), ТГ (на 7,8% та 9,0%), ЛПНГ (на 11% та 14,1%), ЛПДНГ (на 5% та 6,8%), ІА (на 7% та 7,9%).

Поєднана терапія симвастатином і комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу справляє виражений позитивний вплив на ліпідний обмін, що полягає в статистично достовірному покращенні протягом 6 місяців лікування показників ЗХС (на 24,0% та 26,1% від вихідного рівня через 3 і 6 місяців лікування відповідно; $p < 0,01$ в обох випадках), ТГ (на 23,8% та 27,3%; $p < 0,01$), ЛПНГ (на 31,0% та 34,0%; $p < 0,005$), ЛПДНГ (на 16,7% та 20,0%; $p < 0,05$), ІА (на 32,7% та 35,2%; $p < 0,005$) та ЛПВГ (на 11,2% через 6 місяців лікування; $p < 0,05$) (рис. 4). Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ІХС і хворих на ІХС з ЦД 2-го типу, яким проводилася традиційна терапія, були

несуттєвими ($p > 0,05$ в усіх групах), хоча в результаті лікування спостерігалася позитивна динаміка.

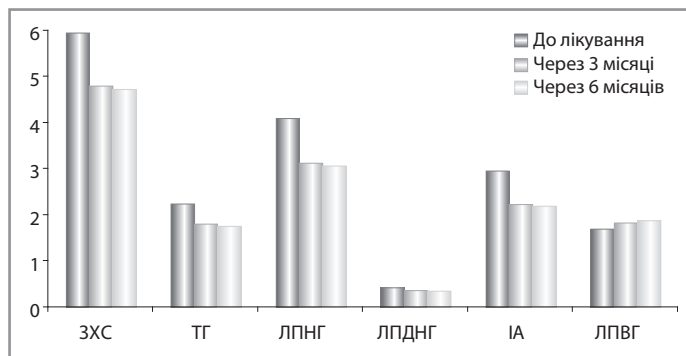


Рис. 4. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу під впливом поєднаної терапії симвастатином і комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин

Таблиця 1. Зміни основних біохімічних показників, що відображають можливі токсичні ефекти симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, протягом їх застосування

Біохімічний показник		Групи обстежених хворих							
		I (n=22)	II (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=23)	VI (n=27)	VII (n=20)	VIII (n=23)
Тимолова проба, ОД	До лікування	2,6±0,3	2,8±0,2	2,8±0,2	3,0±0,1	2,5±0,1	2,5±0,2	2,4±0,1	2,6±0,3
	Через 3 міс	3,1±0,3	2,8±0,2	3,4±0,2	3,5±0,1	3,0±0,2	2,6±0,3	2,5±0,2	2,4±0,2
	Через 6 міс	2,5±0,2	2,6±0,1	2,3±0,1	3,0±0,11	2,6±0,09	2,1±0,1	2,4±0,2	2,5±0,3
	χ^2 Фрідмана р	0,0001 1,0	0,0001 1,0	0,0001 1,0	0,1824 0,9119	0,1842 0,9100	0,2324 0,2568	0,0001 1,0	0,1836 0,9088
АлАТ, ммоль/л	До лікування	0,44±0,07	0,51±0,1	0,43±0,08	0,46±0,1	0,46±0,09	0,47±0,13	0,48±0,15	0,54±0,23
	Через 3 міс	0,46±0,08	0,64±0,09	0,54±0,1	0,62±0,09	0,58±0,16	0,50±0,11	0,50±0,12	0,53±0,18
	Через 6 міс	0,49±0,1	0,58±0,09	0,48±0,05	0,49±0,11	0,40±0,07	0,51±0,12	0,49±0,11	0,54±0,21
	χ^2 Фрідмана р	0,08 0,9608	0,8 0,6703	0,1818 0,9131	3,1111 0,2111	3,1244 0,2104	1,1351 0,5669	0,06 0,9684	0,84 0,6687
АсАТ, ммоль/л	До лікування	0,33±0,07	0,36±0,08	0,29±0,09	0,34±0,11	0,34±0,1	0,36±0,09	0,36±0,11	0,36±0,09
	Через 3 міс	0,29±0,06	0,36±0,09	0,32±0,1	0,40±0,11	0,33±0,1	0,39±0,11	0,37±0,11	0,38±0,10
	Через 6 міс	0,33±0,06	0,33±0,1	0,33±0,09	0,34±0,11	0,31±0,08	0,34±0,08	0,34±0,09	0,38±0,08
	χ^2 Фрідмана р	3,5238 0,1717	0,5455 0,7613	0,1538 0,9257	0,3810 0,8266	0,3842 0,8243	0,5833 0,7470	0,3889 0,8222	0,5974 0,7412

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза; р – рівень статистичної значимості різниць.

Таблиця 2. Зміни основних показників якості життя під впливом різних методів лікування

Шкали Сітльського опитувальника		Групи обстежених хворих							
		I (n=22)	II (n=20)	III (n=20)	IV (n=20)	V (n=23)	VI (n=27)	VII (n=20)	VIII (n=23)
ФА, %	До лікування	56,7±9,1	55,9±7,7	56,0±8,4	54,5±7,8	55,1±8,5	54,9±8,2	56,1±8,9	54,6±8,1
	Через 6 міс	63,3±4,0	61,3±6,2	66,2±4,9	59,8±4,2	59,7±4,9	62,7±4,9	60,8±4,9	59,1±5,2
	р	0,0358	0,2586	0,0096	0,1286	0,3484	0,0284	0,1286	0,4822
СС, %	До лікування	45,7±6,7	45,8±7,0	46,3±7,3	44,1±6,7	44,8±7,5	44,2±7,1	46,1±7,1	44,1±7,4
	Через 6 міс	63,8±4,8	60,3±5,1	67,8±5,0	59,7±4,1	58,5±3,9	60,8±5,3	59,8±4,1	56,2±4,6
	р	0,0126	0,0058	0,0018	0,0264	0,0382	0,0094	0,0096	0,0352
ТС, %	До лікування	52,5±7,7	52,9±8,5	53,0±8,1	49,7±8,1	51,1±9,3	49,9±8,8	52,6±7,8	50,2±8,8
	Через 6 міс	64,7±3,9	63,0±4,2	67,1±4,2	59,9±7,0	61,2±4,9	61,0±4,6	64,3±3,9	61,1±5,4
	р	0,0256	0,0324	0,0072	0,0366	0,0482	0,0156	0,0236	0,0386
ОЛ, %	До лікування	66,6±9,5	66,9±10,1	66,8±9,6	55,7±9,1	55,9±9,5	56,1±9,3	66,7±9,6	55,6±9,1
	Через 6 міс	77,1±5,2	76,2±5,9	78,3±4,7	65,5±5,8	64,0±6,3	67,2±5,1	75,1±6,2	61,9±4,9
	р	0,0326	0,0856	0,0078	0,0724	0,1222	0,0256	0,0836	0,1244
СХ, %	До лікування	56,7±7,4	57,1±7,7	56,9±7,6	47,7±6,5	47,4±6,1	47,4±6,6	56,8±7,3	47,6±6,4
	Через 6 міс	66,2±4,8	65,9±3,8	67,8±4,1	57,0±5,2	53,9±5,8	56,7±3,9	66,0±4,2	53,7±5,0
	р	0,0256	0,0284	0,0084	0,0368	0,0856	0,0282	0,0364	0,0986

Примітки: ФА – шкала фізичної активності, СС – шкала стабільності стенокардії, ТС – шкала тяжкості стенокардії, ОЛ – шкала оцінки проведеного лікування, СХ – шкала сприйняття хвороби; р – рівень статистичної значимості різниць.

З метою оцінки токсичності і безпеки застосування симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу було вивчено особливості клінічного застосування цих препаратів (виникнення побічних ефектів) і зміни основних біохімічних показників, що відображають можливі токсичні ефекти протягом їх застосування (АлАТ, АсАТ, тимолова проба). Дані, наведені у таблиці 1, свідчать про статистично несуттєві коливання у межах загальнопопуляційної норми показників тимолової проби, АлАТ і АсАТ протягом 6 місяців лікування ($p > 0,05$ в усіх групах).

Достовірним є покращення якості життя у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу на фоні терапії симвастатином та комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин (табл. 2). Відмічено покращення якості життя хворих на ІХС під впливом терапії симвастатином за рахунок достовірного підвищення показників за шкалами фізичної активності (ФА) на 6,6% ($p < 0,05$), стабільності стенокардії (СС) – на 18,1% ($p < 0,05$), тяжкості стенокардії (ТС) – на 12,2% ($p < 0,05$), оцінки проведеного лікування (ОЛ) – на 10,5% ($p < 0,05$) та сприйняття хвороби (СХ) – на 9,5% ($p < 0,05$).

У хворих на ІХС додавання до традиційної терапії комбінований препарат, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, сприяло покращенню якості життя за шкалами СС на 14,5% ($p < 0,05$), ТС – на 10,1% ($p < 0,05$), СХ – на 8,8% ($p < 0,05$). У хворих на ІХС додавання до традиційної терапії симвастатину і комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, сприяло покращенню якості життя за всіма 5 шкалами: шкала ФА – на 10,2% ($p < 0,01$), шкала СС – на 21,5% ($p < 0,005$), шкала ТС – на 14,1% ($p < 0,01$), шкала ОЛ – на 11,5% ($p < 0,01$), шкала СХ – на 10,9% ($p < 0,01$). Відмічено покращення якості життя хворих на ІХС та ЦД 2-го типу під впливом терапії симвастатином за шкалами СС – на 15,6% ($p < 0,05$), ТС – на 10,2% ($p < 0,05$), СХ – на 9,3% ($p < 0,05$).

Додавання до традиційної терапії комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, хворим на ІХС та ЦД 2-го типу достовірно покращувало показники якості життя за шкалами СС на 13,7% та ТС – на 10,1% ($p < 0,05$ в обох випадках). Поєднана терапія симвастатином і комбінованим препаратом у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу покращувала якість життя за всіма шкалами: шкала ФА – на 7,8% ($p < 0,05$), шкала СС – на 16,6% ($p < 0,01$), шкала ТС – на 11,7% ($p < 0,05$), шкала ОЛ – на 11,1% ($p < 0,05$), шкала СХ – на 9,3% ($p < 0,05$). Традиційна терапія хворих з ІХС та ІХС з ЦД 2-го типу сприяла менш вираженому покращенню якості життя.

Висновки

1. Поєднана терапія симвастатином і комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу справляє достовірно виражений позитивний вплив на показники ліпідного обміну.
2. Призначення симвастатину, комбінованого препарату, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, та їх поєднане застосування протягом тривалого часу (6 місяців) лікування хворих на ІХС з ЦД 2-го типу є достовірно безпечним.

3. Поєднана терапія симвастатином і комбінованим препаратом, що містить L-аргініну гідрохлорид та інозин, хворих на ІХС з ЦД 2-го типу є найбільш ефективною щодо покращення якості життя за даними Сіетлського опитувальника.

Список використаної літератури

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – №6 (74). – С. 43–48.
2. Бут Г. Современные достижения и перспективные направления в терапии сахарного диабета 2-го типа / Г. Бут // Міжнар. ендокрин. журн. – 2012. – №3. – С. 83–86.
3. Вернигородський В.С. Клініко-морфологічна характеристика серцево-судинної системи та медико-соціально реабілітація хворих на цукровий діабет / В.С. Вернигородський, Т.М. Войцеховська, М.В. Вернигородська, С.В. Вернигородський // Міжнар. ендокрин. журн. – 2012. – №2. – С. 29–33.
4. Давыдова И.В. Адекватная липидомодифицирующая терапия – залог успеха лечения пациентов с сахарным диабетом, дислипидемией и ишемической болезнью сердца / И.В. Давыдова, Н.А. Перепельченко, О.И. Медведенко // Здоров'я України. – 2012. – №2. Темат. номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія». – С. 40–41.
5. Зилов А.В. Для лечения сахарного диабета 2-го типа необходимы эффективные, клинически проверенные лекарственные средства / А.В. Зилов // Міжнар. ендокрин. журн. – 2012. – №1. – С. 54–55.
6. Килимчук В. Нові можливості в лікуванні цукрового діабету 2-го типу // Здоров'я України. – 2012. – №9. – С. 20–21.
7. Полторац В.В. Кардиоваскулярна патологія при сахарному діабеті: патогенетическіе і клініческіе аспекти / В.В. Полторац // Здоров'я України. – 2012. – №2. Темат. номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади». – С. 30–31.
8. Поспелов Д. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь / Д. Поспелов // Укр. мед. часопис. – 2012. – №2. – С. 15–18.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
10. Чернишов В.А. Дисліпідемія у хворих на цукровий діабет 2-го типу: перспективи застосування комбінованої гіполіпідемічної терапії / В.А. Чернишов // Укр. терапевт. журн. – 2012. – №1. – С. 111–118.
11. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Boger // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.
12. Gornik H.L. Arginine and endothelial and vascular health / H.L. Gornik, M.A. Creager // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 2880S–2887S.
13. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
14. Schulze F. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides / Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. // Nutr. Res. – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 291–297.