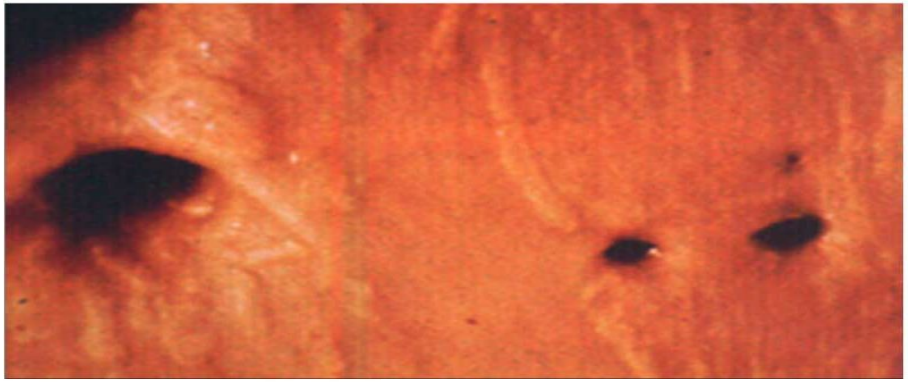
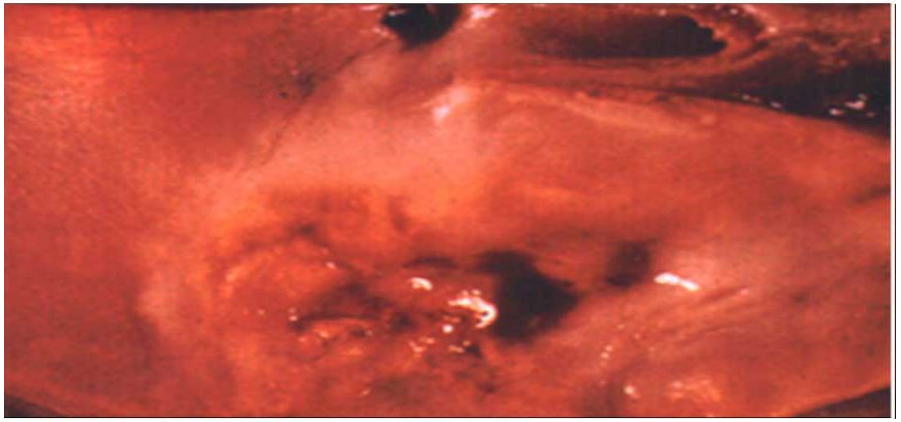
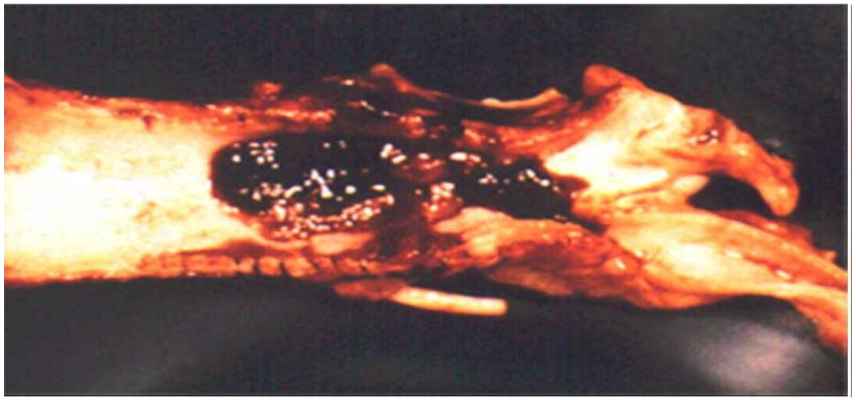
# Клинический и метаболический эффекты статинотерапии

*Ставропольская государственная медицинская академия*
*Кафедра внутренних болезней № 1*
*д.м.н. Боева О.И.*







# Факторы, способствующие развитию болезней цивилизации:

- Наследственность

- Физическая гипокинезия

- Психосоциальная дезадаптация

- Неоптимальное питание

# Гены и окружающая среда в развитии атеросклероза

20 000 B.C. 2002

Эра палеолита | Эра палеолита | 19- век | 21- век

*Homo sapiens sapiens Cro-Magnon*

**Собирательство и охота**

**Высокий уровень Физической активности**

**Обработанная пища:**

**↑ Животные жиры**

**↓ Растительная клетчатка**

**Сидячий образ жизни**

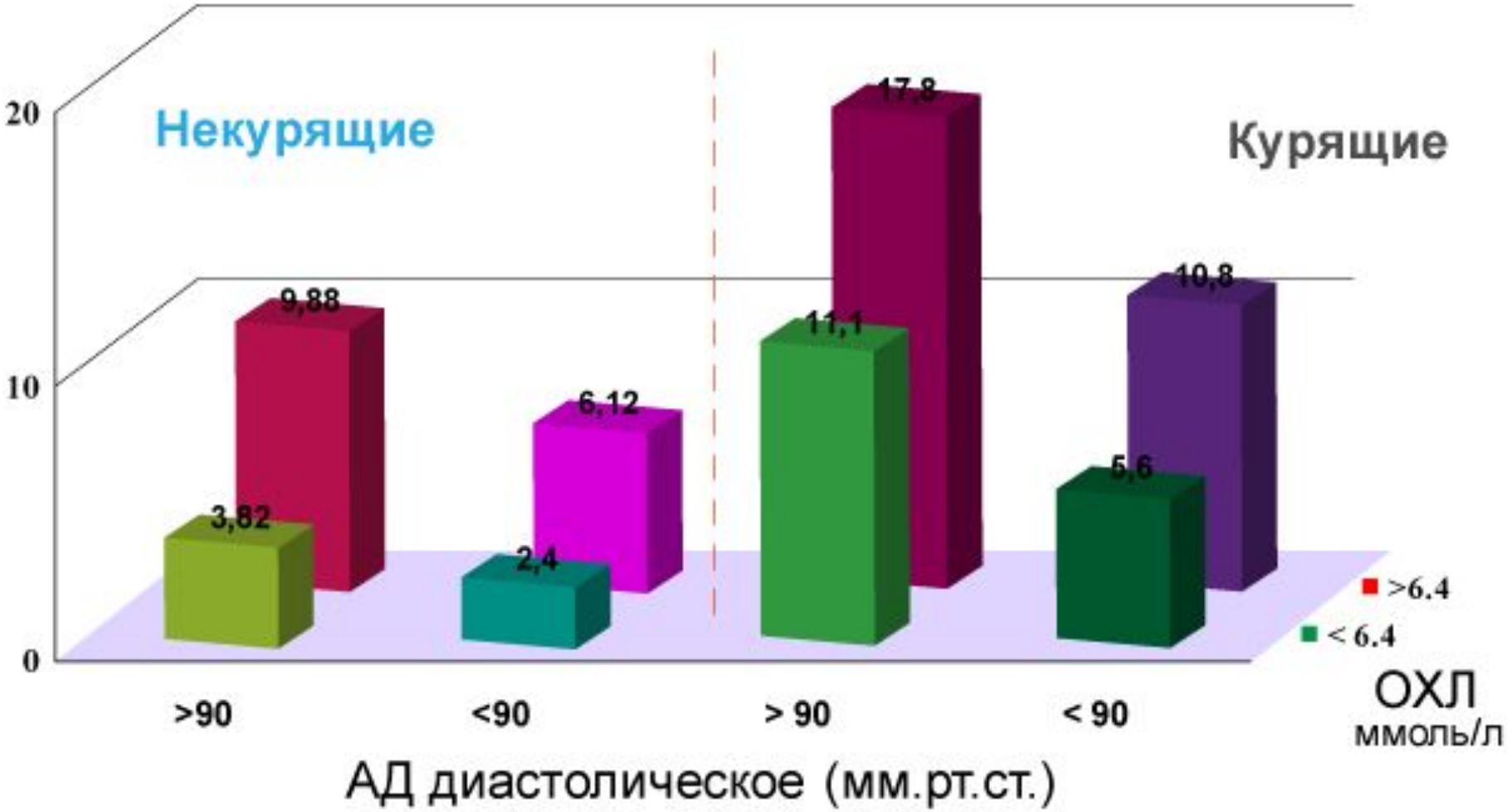
**Устойчивый генотип** → **Восприимчивый генотип**

**Адаптировано: J-C. Fruchart, 2005**

# MRFIT

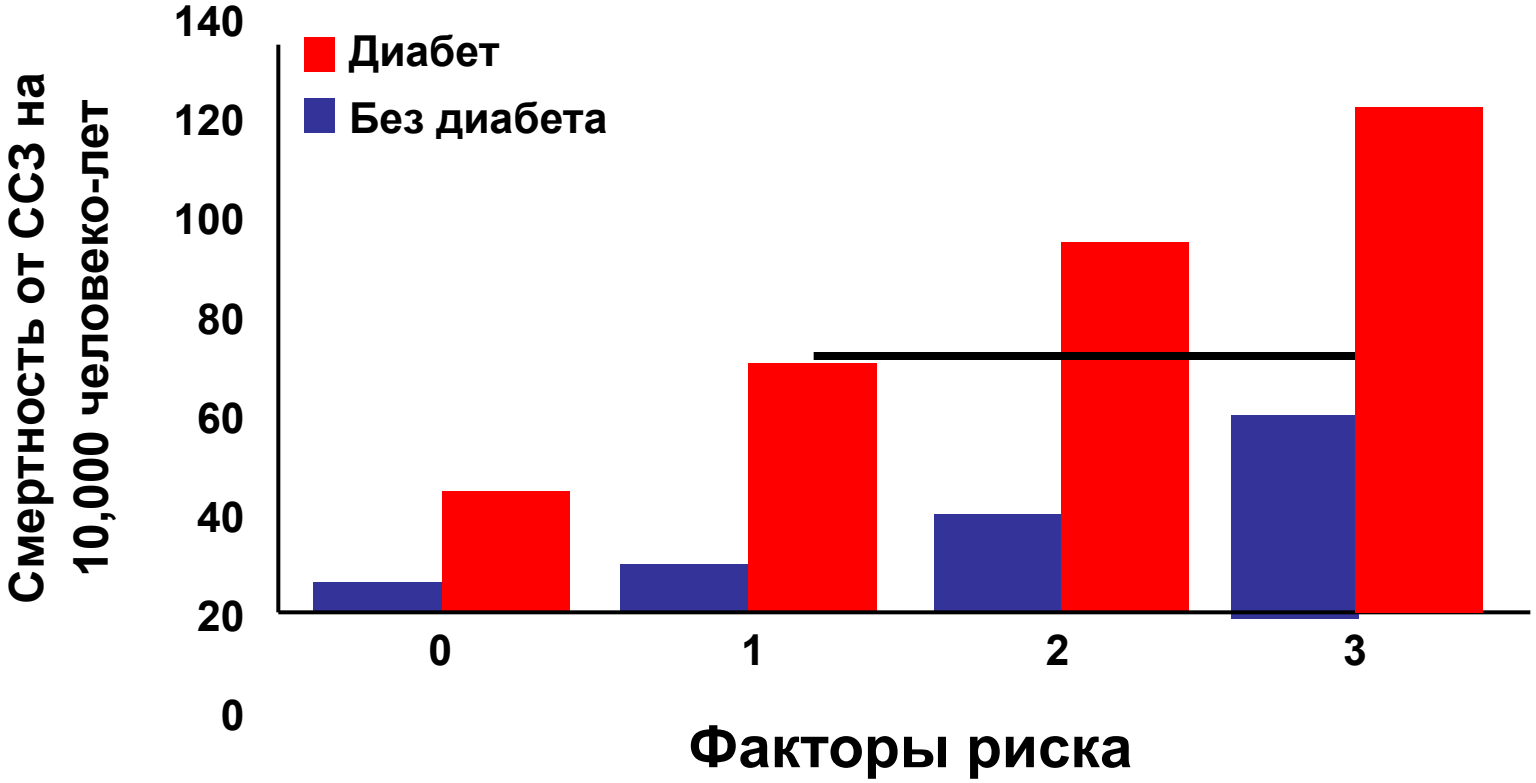
(n= 356222)

**Риск СС смертности на 1000 человек за 5 лет в зависимости от наличия факторов риска**




*Stamler et al..1986*

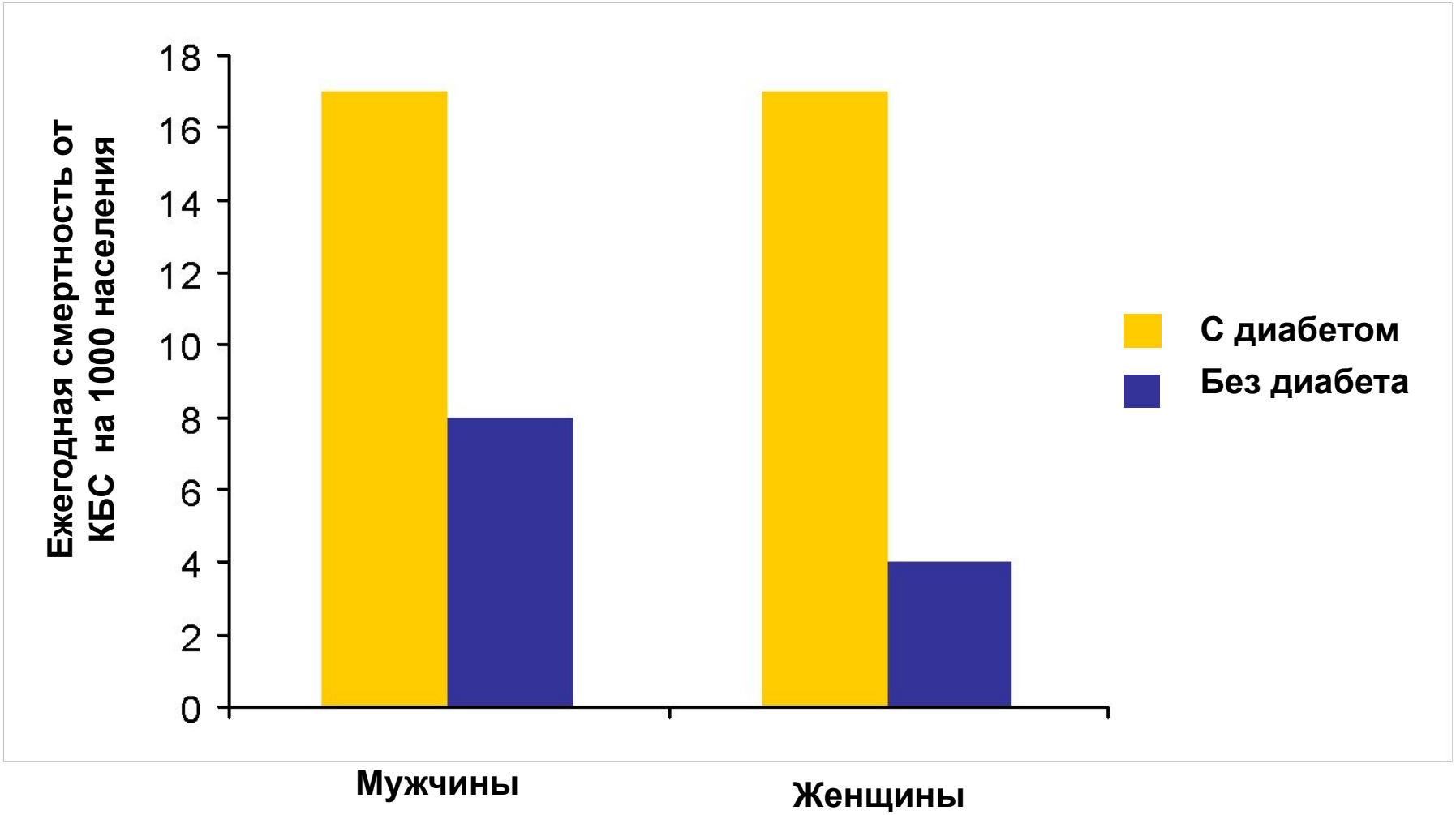
# MRFIT: Факторы риска КБС и смертность через призму СД




*ХС >200 мг/дл, курение, САД >120 mmHg

Adapted from Stamler J et al *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

# Смертность от КБС в зависимости от наличия сахарного диабета




The Framingham Study: Kannel WB, McGee DL. *JAMA.* 1979;241:2035-2038.

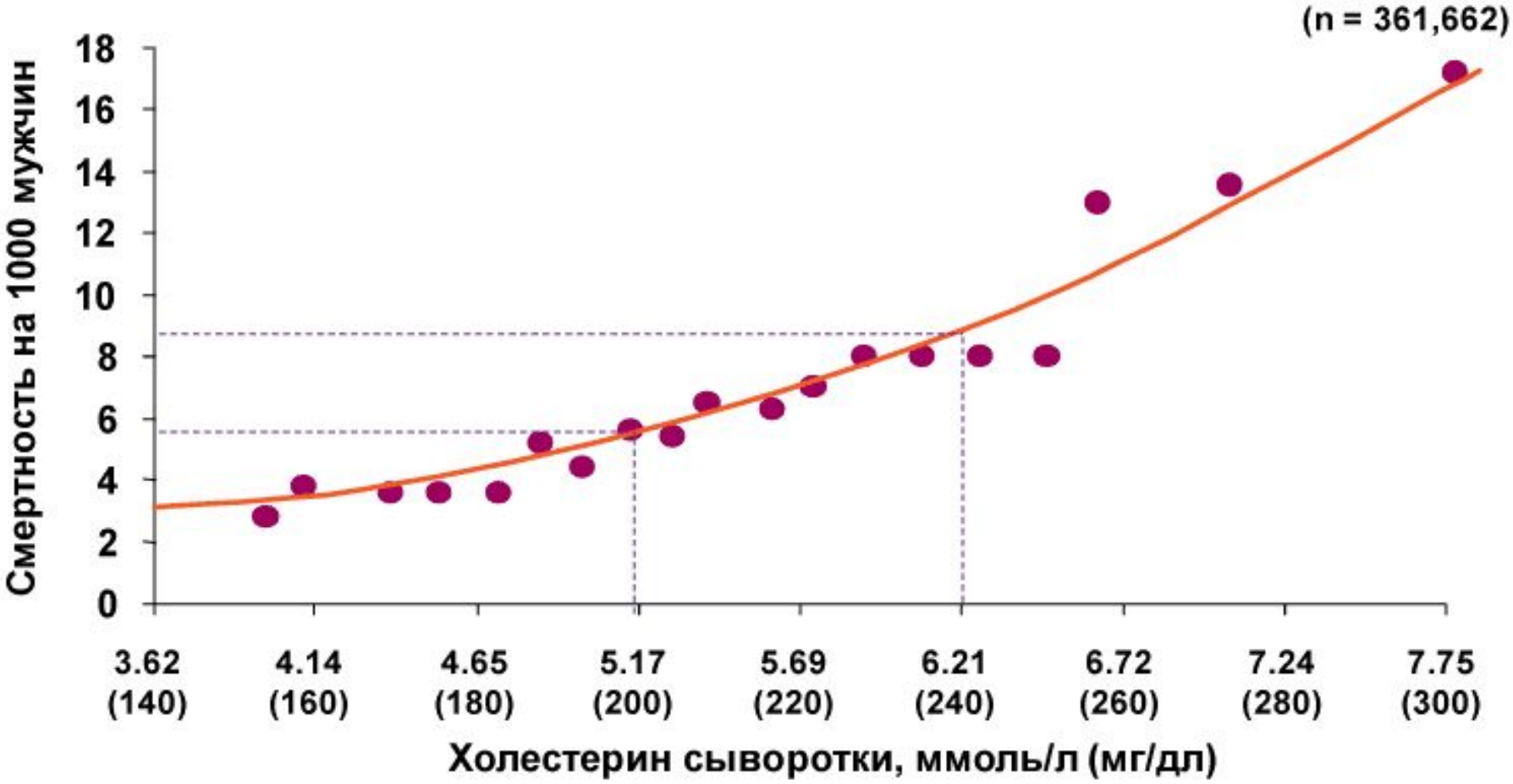
# Две трети больных с диабетом умирают от сердечно-сосудистых заболеваний

- Макрососудистые осложнения включая ИБС, инсульт и заболевания периферических сосудов являются основной причиной смертности

## Причины смертности больных диабетом

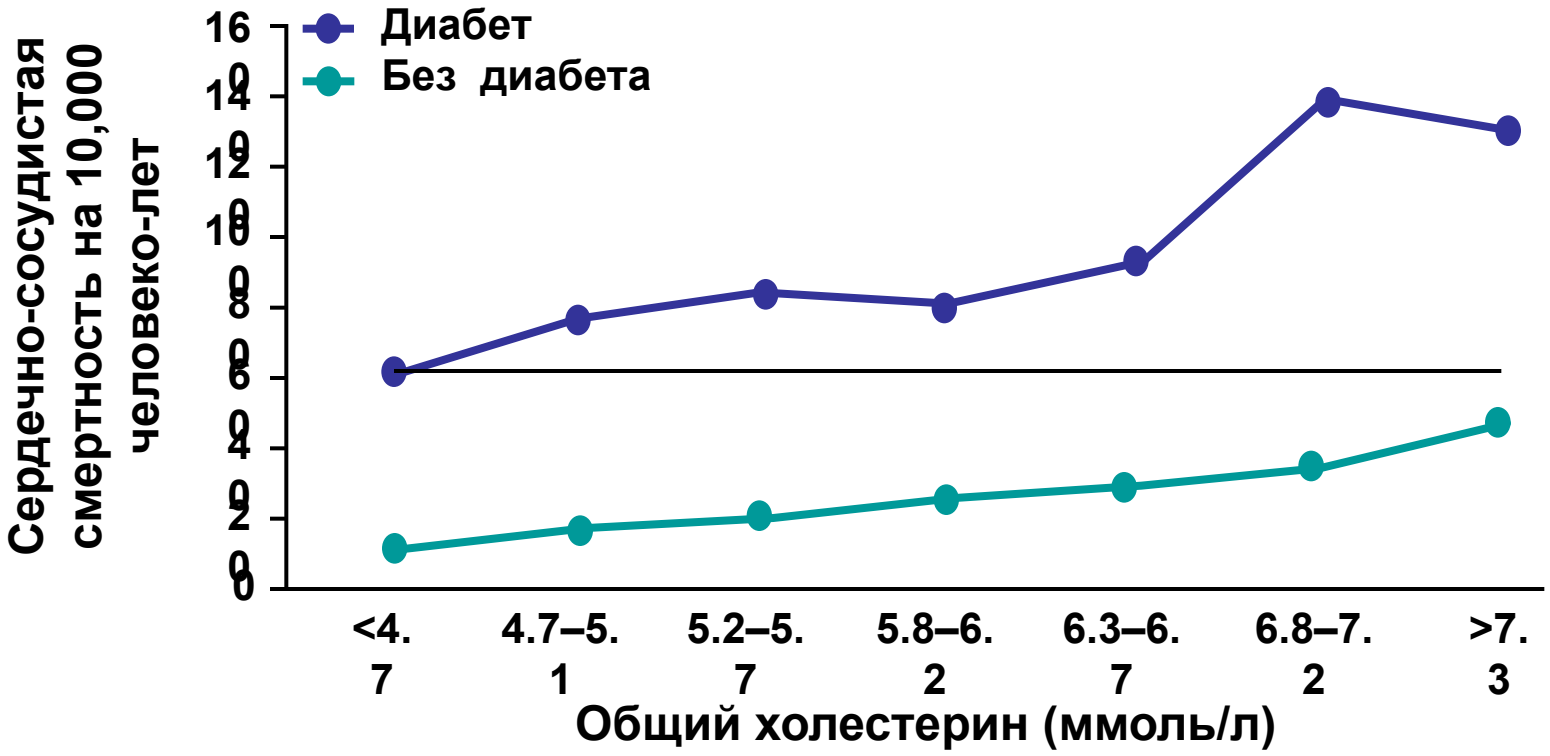
Адаптировано из Alexander CM, Antonello S *Pract Diabet* 2002;21:21-28.

## Взаимосвязь между холестерином и риском ИБС
## Multiple Risk Factor Intervention Trial
# (MRFIT)




Data from MRFIT study.
Martin MJ *et al*. *Lancet* 1986;ii:933–936.

# Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных диабетом даже при низком уровне холестерина выше, чем у лиц с высоким уровнем холестерина, но без диабета




Адаптировано из Stamler J et al *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

# Механизмы повышенной атерогенности при сахарном диабете

- Эндотелиальная дисфункция
- Диабетическая дислипидемия
- Гиперкоагуляция
- Нарушение фибринолиза
- Гипераггрегация тромбоцитов
- Оксидативный стресс
- Автономная нейропатия
- Токсический эффект гипергликемии

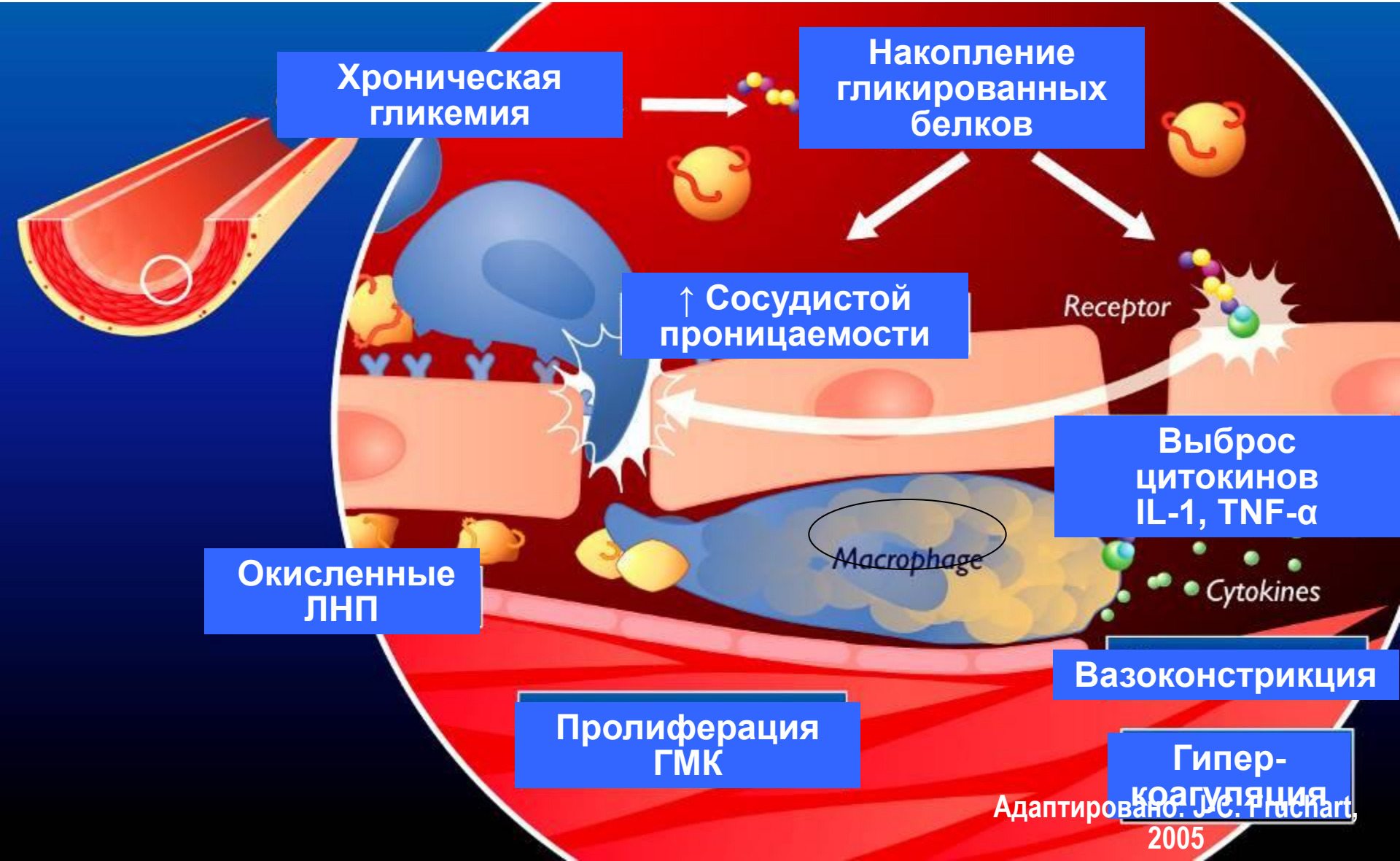
**HurstRT and LeeRW, Ann Intern Med. 2003;139:824–834.**

# Формирование эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа реализуется через:

- Окисленные ЛНП
- Гипергликемия
- Гиперинсулинемия
- Оксидативный стресс
- Повышение концентрации СЖК

**HurstRT and LeeRW, Ann Intern Med. 2003;139:824–834.**

# Патогенез атеросклероза при ИНСД




Адаптировано: J-C. Fruchart, 2005

# Дислипидемии при СД 2 типа

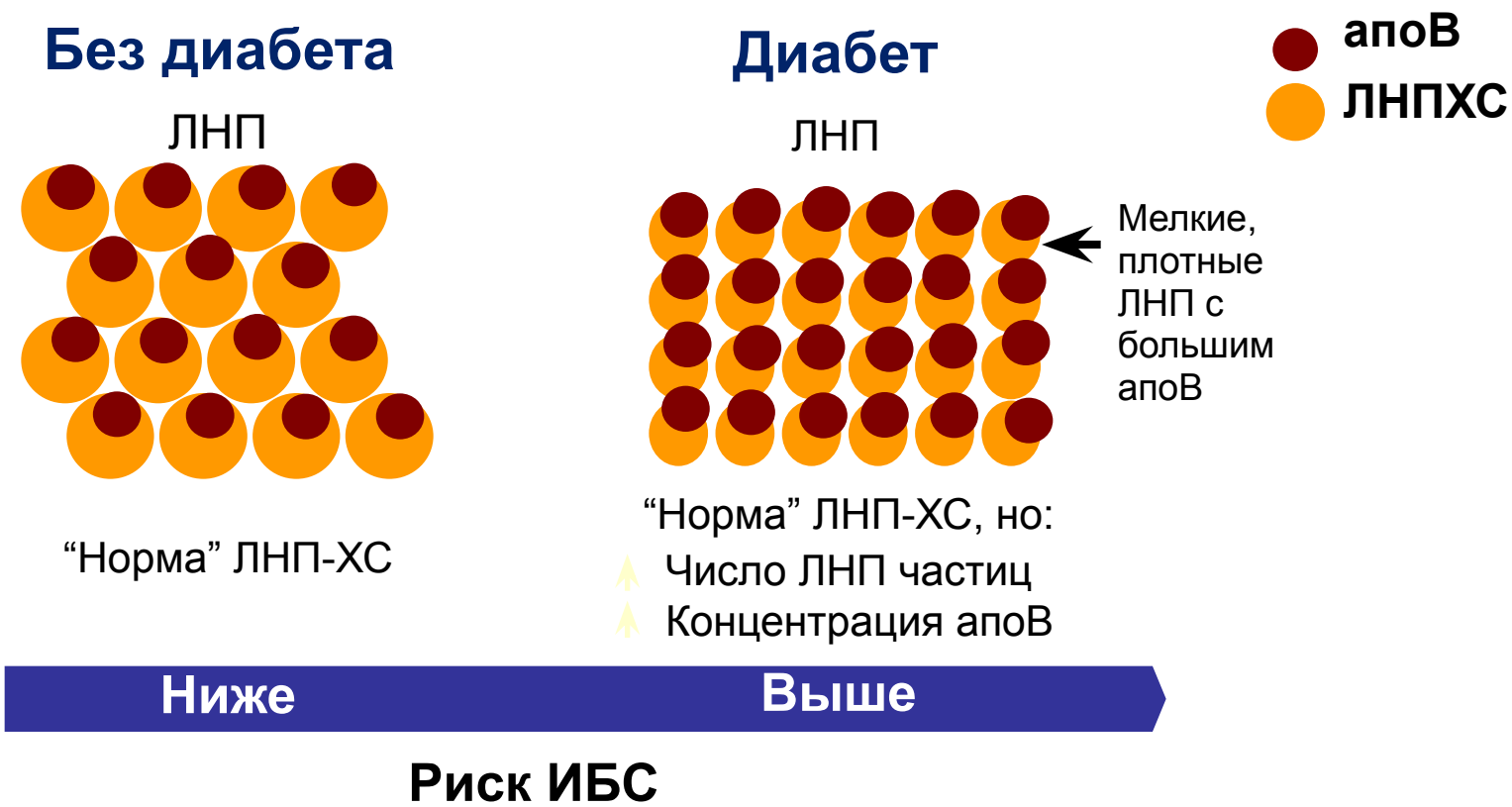
- **Количественные изменения ЛП**
  - гипертриглицеридемия
  - уменьшение уровня ХС ЛВП
- **Качественные изменения ЛП**
  - образование малых плотных ЛНП
  - перекисное окисление
  - неферментативное гликирование

# Распространенность дислипидемии

| | Диабет 2 типа (n=359) | Без диабета (n=1064) | P |
|---|---|---|---|
| ТГ > 2.3 ммоль/л (> 200 мг/дл) | 29.2% | 13.1% | < 0.001 |
| ЛВП < 0.9 ммоль/л (< 35 мг/дл) | 24.8% | 11.7% | < 0.001 |
| ЛНП > 3.4 ммоль/л (> 130 мг/дл) | 72.8% | 84.4% | < 0.001 |

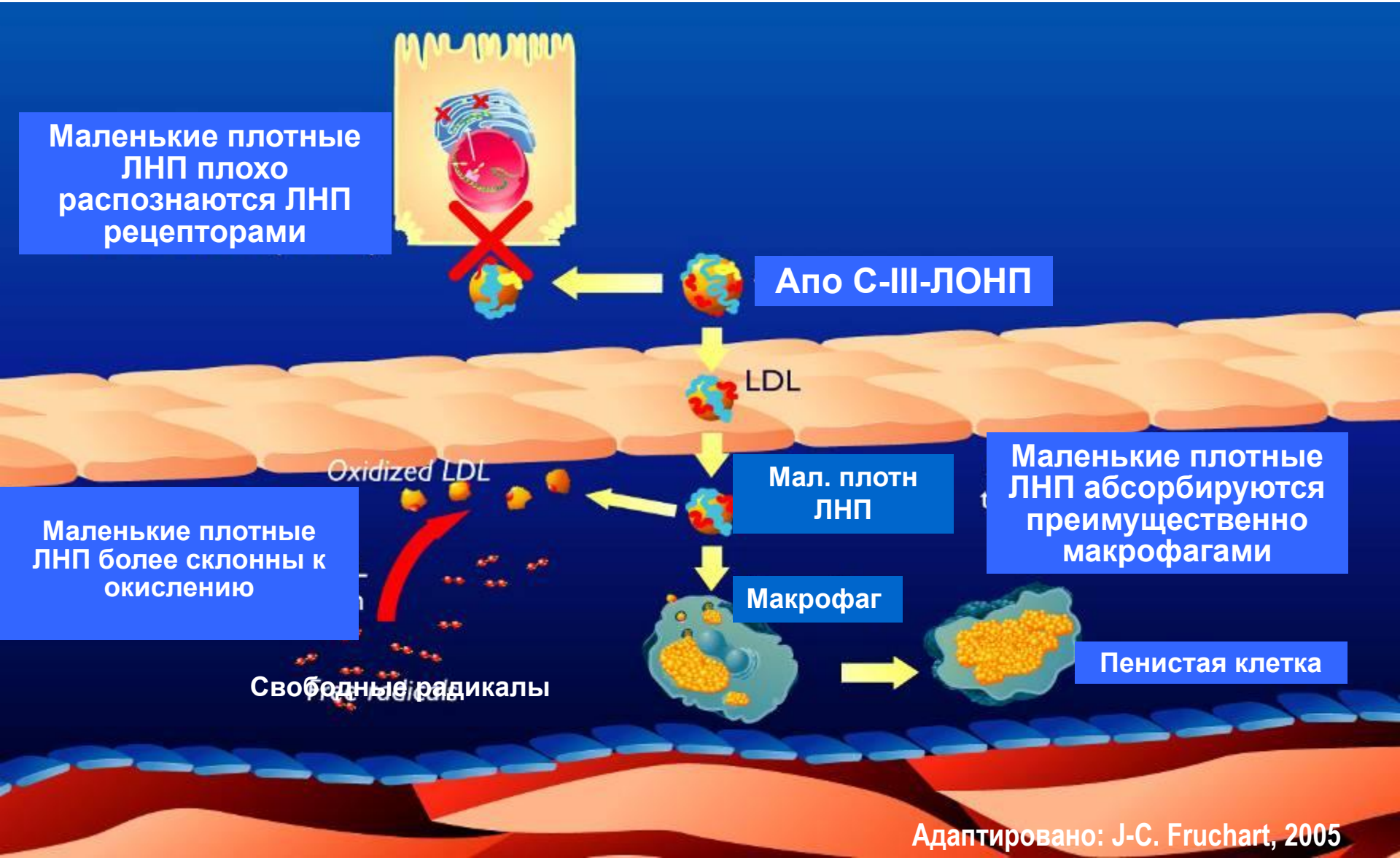
Mykkanen L et al. Atherosclerosis. 1991; 88:153-161.

# “Нормальный” уровень ХС ЛНП при СД может быть обманчив...




Adapted from Austin MA, Edwards KL *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167-171; Austin MA et al *JAMA* 1988;260:1917-1921; Sniderman AD et al *Diabetes Care* 2002;25:579-582.

# Роль маленьких плотных ЛНП в патогенезе атеросклероза у больных с СД 2 типа.



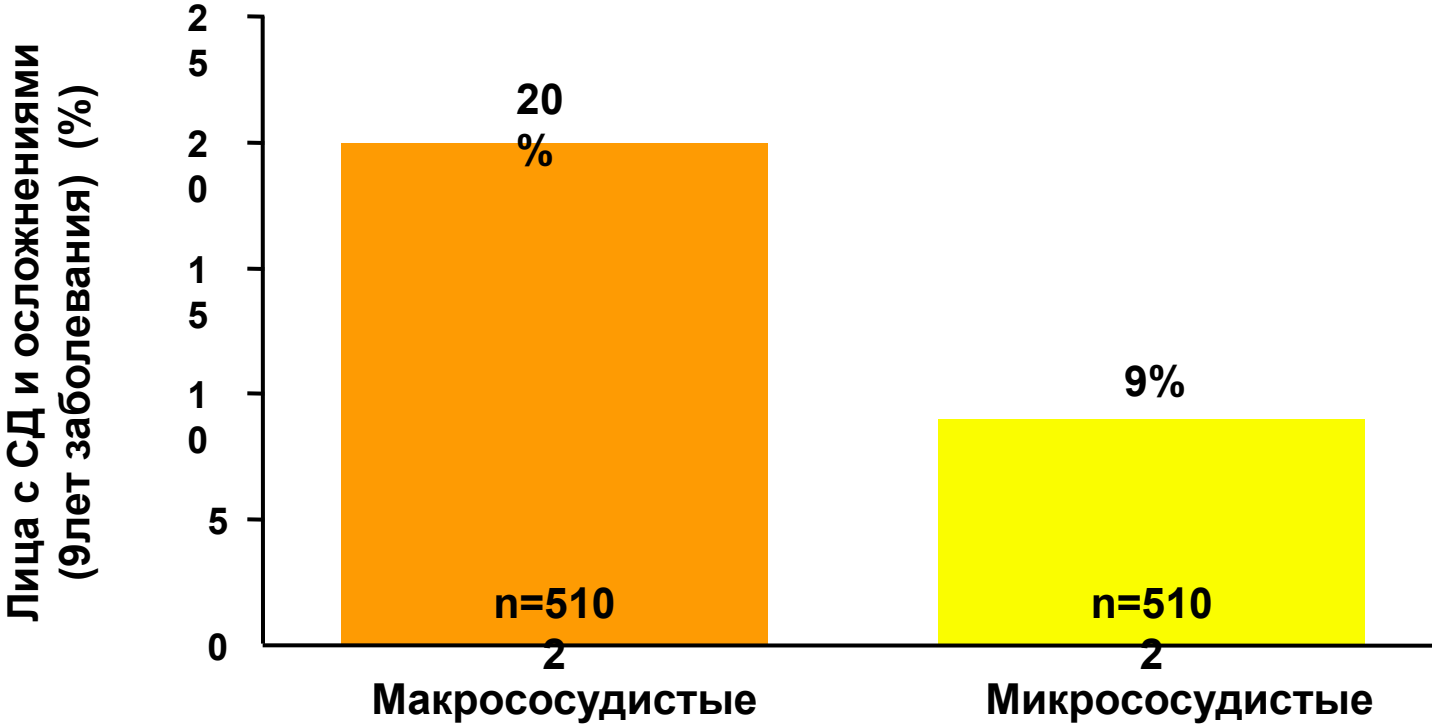

Адаптировано: J-C. Fruchart, 2005

# Факторы риска инфаркта миокарда

| | Отн. риск | p |
|---|---|---|
| АпоВ/АпоА1 | 3,25 | 0,0001 |
| Курение | 2,87 | 0,0001 |
| Психологические факторы | 2,67 | 0,0001 |
| Сахарный диабет 2 типа | 2,37 | 0,0001 |
| Артериальная гипертония | 1,91 | 0,0001 |
| Абдоминальное ожирение | 1,12 | 0,0001 |
| Овощи и фрукты | 0,70 | 0,0001 |
| Физическая активность | 0,86 | 0,0001 |
| Алкоголь | 0,91 | 0,03 |

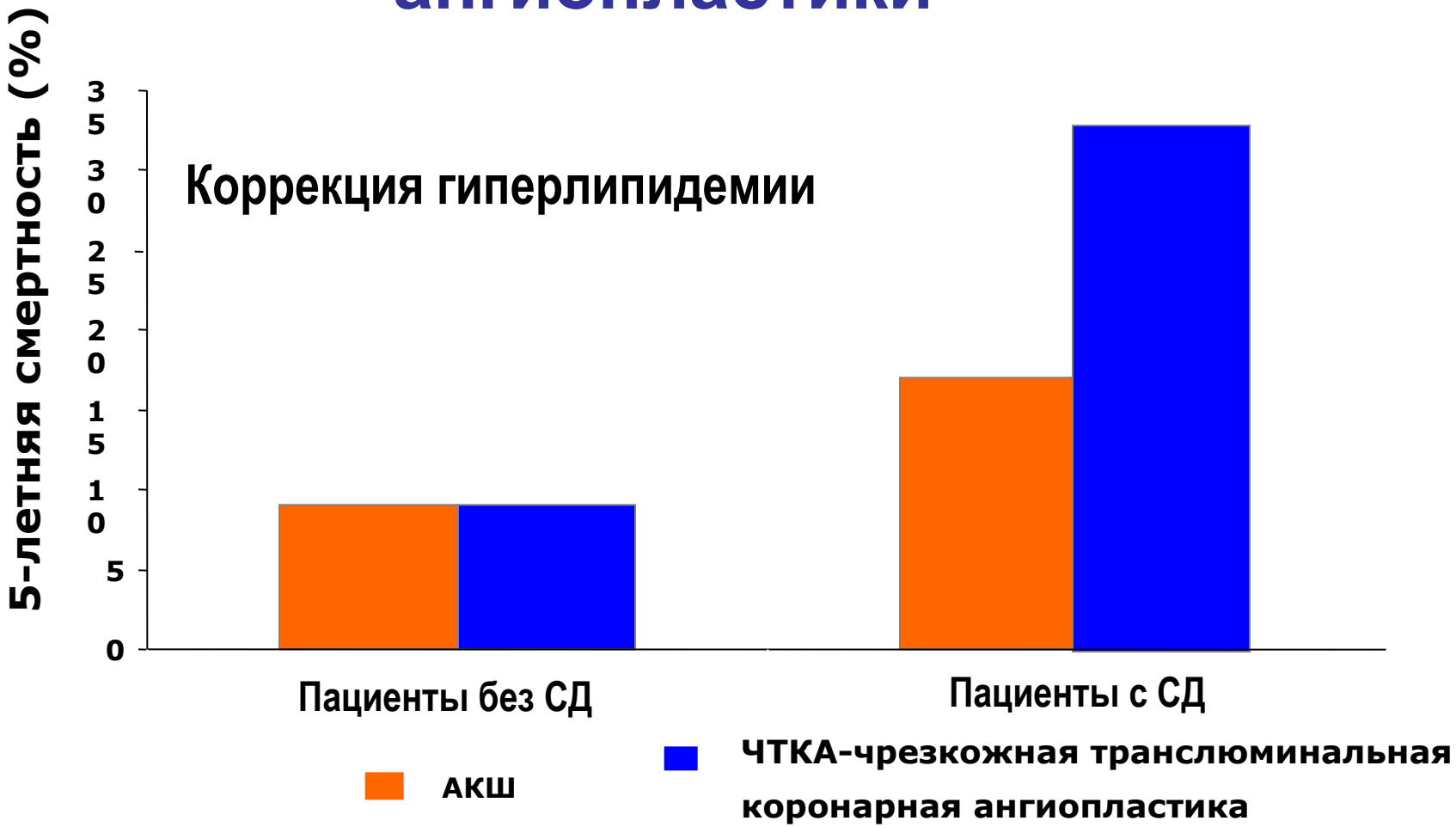
INTERHEART. Lancet, 2004, Sept 11

# Микрососудистые и макрососудистые осложнения СД. Что развивается чаще?




Adapted from Turner R et al *Ann Intern Med* 1996;124:136-145.

# BARI: Диабет причина менее успешных результатов после ангиопластики




Adapted from BARI Investigators. *N Engl J Med* 1996:**335**:217–225

# Особенности ИБС при сахарном диабете

- Чаще артериальная гипертония.
- Тяжелее коронарный атеросклероз:
  больше 3-сосудистых поражений,
  диффузное вовлечение КА.
- Автономная нейропатия.
- Чаще встречается безболевая форма ИБС.
- Более тяжелый прогноз.
- ИМ – более тяжелый, нераспознанный. Первый ОИМ часто является фатальным.
- Диабетическая кардиомиопатия.

# Исследование UKPDS: Интенсивный контроль уровня глюкозы значительно снизил частоту микроваскулярных осложнений

| | Частота* Обычный контроль глюкозы (n=2729) | Интенсивный контроль глюкозы (n=1138) | Снижение риска (%) | *P* |
|---|---|---|---|---|
| **Макроваскулярные осложнения** | | | | |
| ИМ | 17.4 | 14.7 | 16 | 0.052 |
| Инсульт | 5.0 | 5.6 | –11 | НЗ |
| ППС | 1.6 | 1.1 | 35 | НЗ |
| Смертность от диабета | 11.5 | 10.4 | 10 | НЗ |
| **Смертность от всех причин** | **18.9** | **17.9** | **6** | **НЗ** |
| **Микроваскулярные осложнения** | **11.4** | **8.6** | **25** | **0.0099** |
| **Все осложнения**** | **46.0** | **40.9** | **12** | **0.029** |

Из работы United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) *Lancet* 1998;352:837-853.

# Исследование UKPDS: уровень ХС ЛНП оказался самым значимым предиктором риска развития ИБС у больных диабетом

| | Повышение риска ИБС (%) |
|---|---|
| ХС ЛНП ↑ **1 ммоль/л** | **57** |
| ХС ЛВП ↑ 0,1 ммоль/л | –15 |
| Систолическое АД ↑ 10 мм рт. ст. | 15 |
| Уровень $HbA_{1c}$ ↑ 1% | 11 |

***Эти данные подтверждают необходимость снижения уровня Х-ЛПНП для снижения риска развития ИБС у больных СД.***

Из работы Turner RC et al *BMJ* 1998;316:823-828.

# Почему принципы коррекции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с диабетом без ИБС должны быть такими же как при ИБС?

1. **Риск сердечно-сосудистых осложнений одинаков у лиц с диабетом и у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием (например, КБС).**
2. **Контроль только гликемии недостаточно снижает риск ИБС при сахарном диабете**
3. **Согласно современным рекомендациям, коррекция гиперлипидемии является основной мишенью терапии, направленной на снижение риска развития ИБС у больных сахарным диабетом.**

# Приоритеты в коррекции факторов риска ИБС при сахарном диабете по результатам исследования UKPDS

- **ХС ЛНП**
- **ХС ЛВП**
- $HbA_{1C}$
- Систолическое АД
- Курение

Turner RC, et al. *BMJ*. 1998;316:823–828.

# Возможности коррекции факторов риска при диабете

| Риск фактор | Отн. снижение риска | Лечение |
|---|---|---|
| □ЛНП-ХС | ~20%-50% | Статины[1,2] |
| Гипергликемия | 39% | Метформин[3] |
| | 21% (нд) | Сульфмоч /Инсулин[3] |
| □ЛВП-ХС □ТГ | ~25% | Фибраты[3] |
| Риск тромбозов | ~15%-20% | Аспирин |
| Гипертония | ~25%-44% | иАПФ/БКК/АРА |


1. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. *Diabetes Care.* 1997;20:614-620.
2. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. *Circulation.* 1998;98:2513-2519.
3. Garber AJ. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(suppl 1):S5-S12.

# Исследование DALI: Diabetes Atorvastin Lipid Intervention

**Эффективность агрессивной липидснижающей терапии аторвастатином против стандартной липидснижающей терапии аторвастатином у пациентов с СД 2 типа и диабетической дислипидемией**

# Исследование DALI: Цель

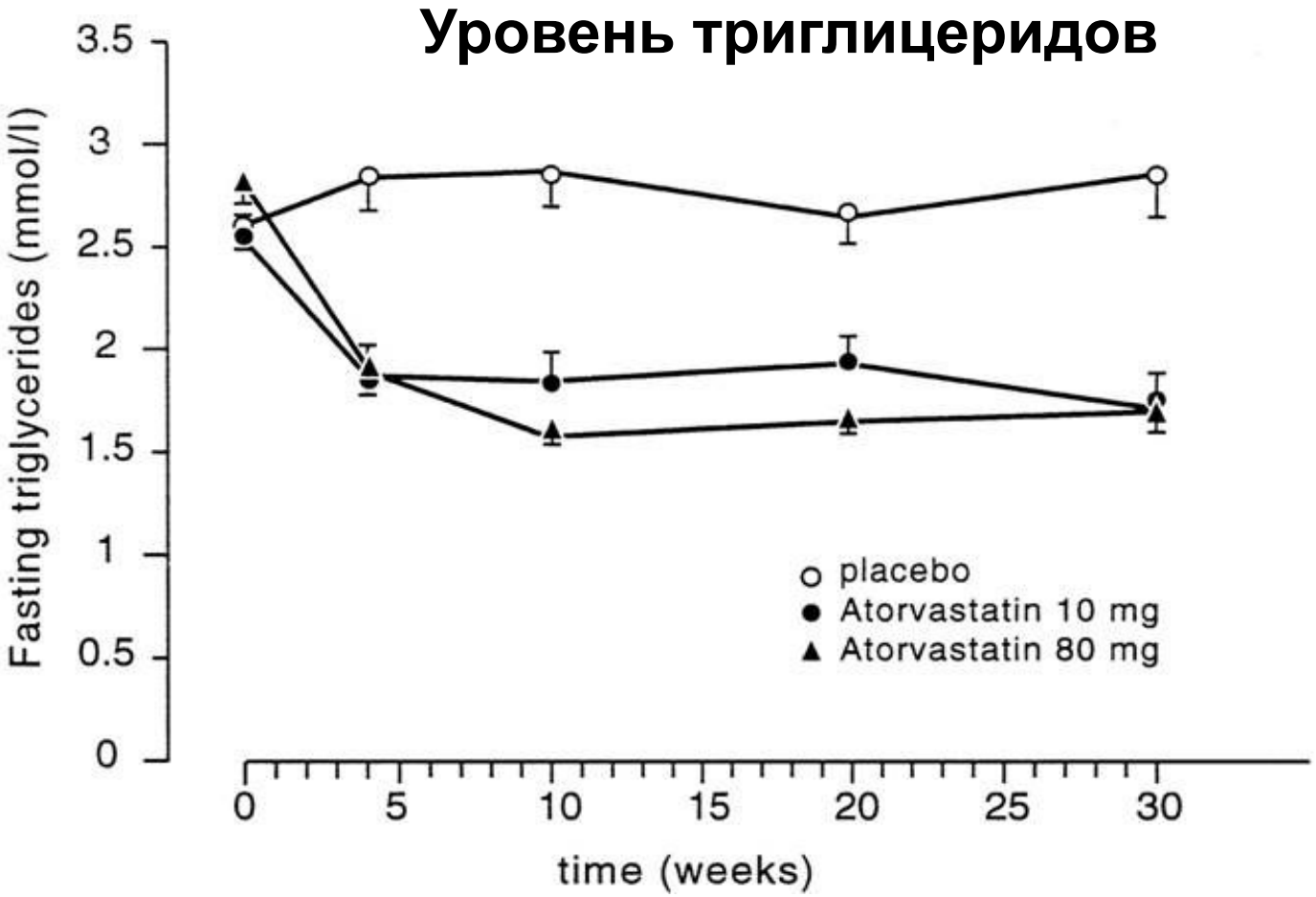
- У пациентов с СД выявляются характерные нарушения липидного обмена (повышенный уровень ХС ЛНП, высокий уровень триглицеридов, сниженный уровень ХС ЛВП).
- Агрессивная липотропная терапия может быть эффективным методом снижения кардиоваскулярного риска у этих пациентов.

# Исследование DALI

## Дизайн и методы исследования:

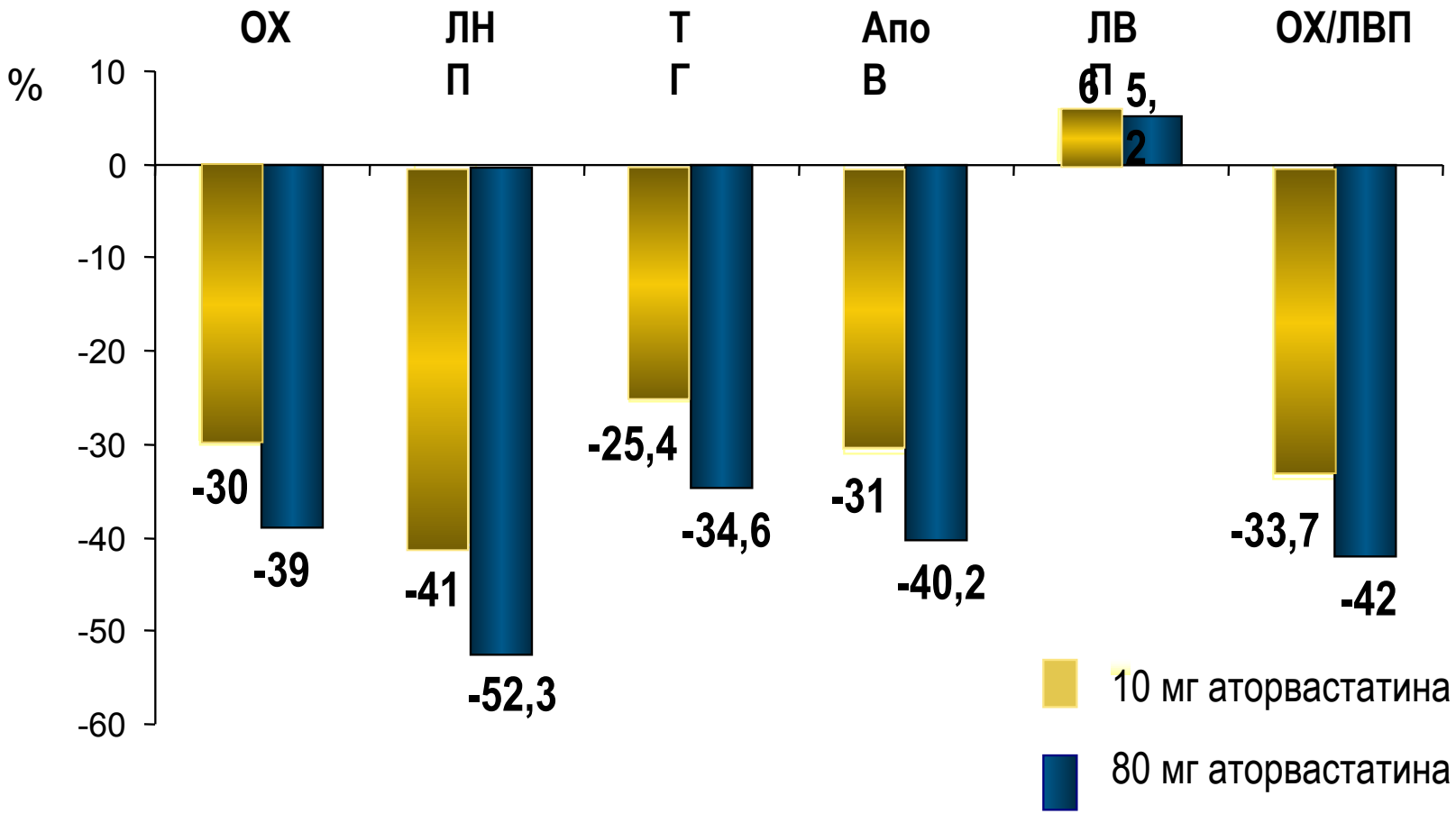
- двойное слепое, плацебоконтролиуемое, рандомизированное;
- длительность исследования – 30 недель;
- доза аторвастатина 10 и 80 мг;
- исходный уровень ТГ натощак 1,5 - 6.0 ммоль/л;
- пациенты с СД 2-го типа и диабетической дислипидемией.

# Исследование DALI




**Аторвастатин в дозе 10 мг и 80 мг обеспечивает одинаковое выраженное снижение уровня триглицеридов у пациентов с СД 2-го типа.**

# Значительное снижение липидных параметров у больных сахарным диабетом при приёме аторвастатина 10 мг и 80 мг




DALI study. Diabetes Care 2001; 24: 1335-41.

# Эффективное снижение уровня липидов у пациентов с СД 2-го типа и диабетической дислипидемией.

- ✔ **Цели лечения (ХС-ЛНП < 2,6 ммоль) были достигнуты**
  - у 71,2% пациентов при приёме 10 мг аторвастатина,
  - у 84,7% пациентов при приёме 80 мг аторвастатина
  - по сравнению с 11,1% пациентов в группе плацебо.
- ✔ **В обеих группах более 75% пациентов достигли целевых уровней триглицеридов.**
- ✔ **Показатели безопасности** аторвастатина при приеме стандартной или высокой дозы **не отличались от** показателей безопасности **плацебо**.

DALI study. Diabetes Care 2001; 24: 1335-41

# Первичная и вторичная профилактика ИБС статинами у больных сахарным диабетом

| | Препарат | No. | Исходный ХС ЛНП мг/дл (ммоль/л) | ↓ ХС ЛНП |
|---|---|---|---|---|
| **AFCAPS** | **Ловастатин** | **239** | **150 (3.9)** | **25%** |
| **CARE** | **Правастатин** | **586** | **136 (3.6)** | **28%** |
| **4S** | **Симвастатин** | **202** | **186 (4.8)** | **36%** |
| **LIPID** | **Правастатин** | **782** | **150 (3.9)** | **25%** |

Downs JR et al. *JAMA* 1998;279:1615-22; Goldberg RB et al. *Circulation* 1998;98:2513-19; Pyörälä K et al. *Diabetes Care* 1997;20:614-20; Haffner SM et al. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-67; LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

# Первичная и вторичная профилактика ИБС статинами у больных сахарным диабетом

| | Препарат | No. | ↓ риска ИБС в группе | ↓ риска ИБС у б-х СД |
|---|---|---|---|---|
| AFCAPS | Lovastatin | 239 | 37% | 43%, NS |
| CARE | Pravastatin | 586 | 23% | 25%, p=0.05 |
| 4S | Simvastatin | 202 | 32% | 55%, p=0.002 |
| LIPID | Pravastatin | 782 | 25% | 19%, NS |
| 4S-Extended | Simvastatin | 483 | 32% | 42%, p=0.001 |

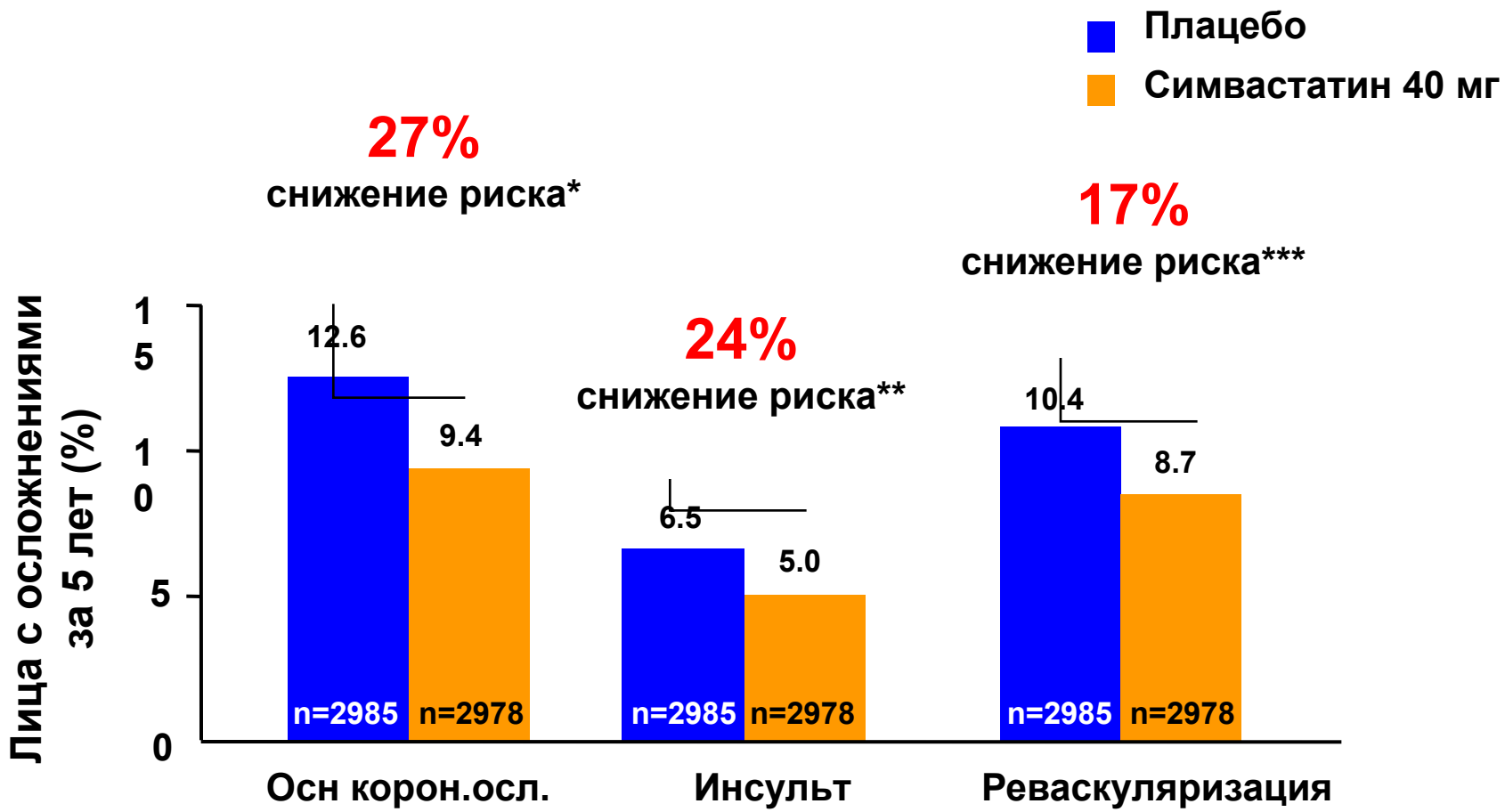
Downs JR et al. *JAMA* 1998;279:1615-1622; Goldberg RB et al. *Circulation* 1998;98:2513-2519; Pyörälä K et al. *Diabetes Care* 1997;20:614-620; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357; Haffner SM et al. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-2667.

# Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

**У пациентов с диабетом симвастатин снижает риск развития:**

- ✔ **больших сердечно-сосудистых событий на 55%**
- ✔ **общей смерти – на 43%**

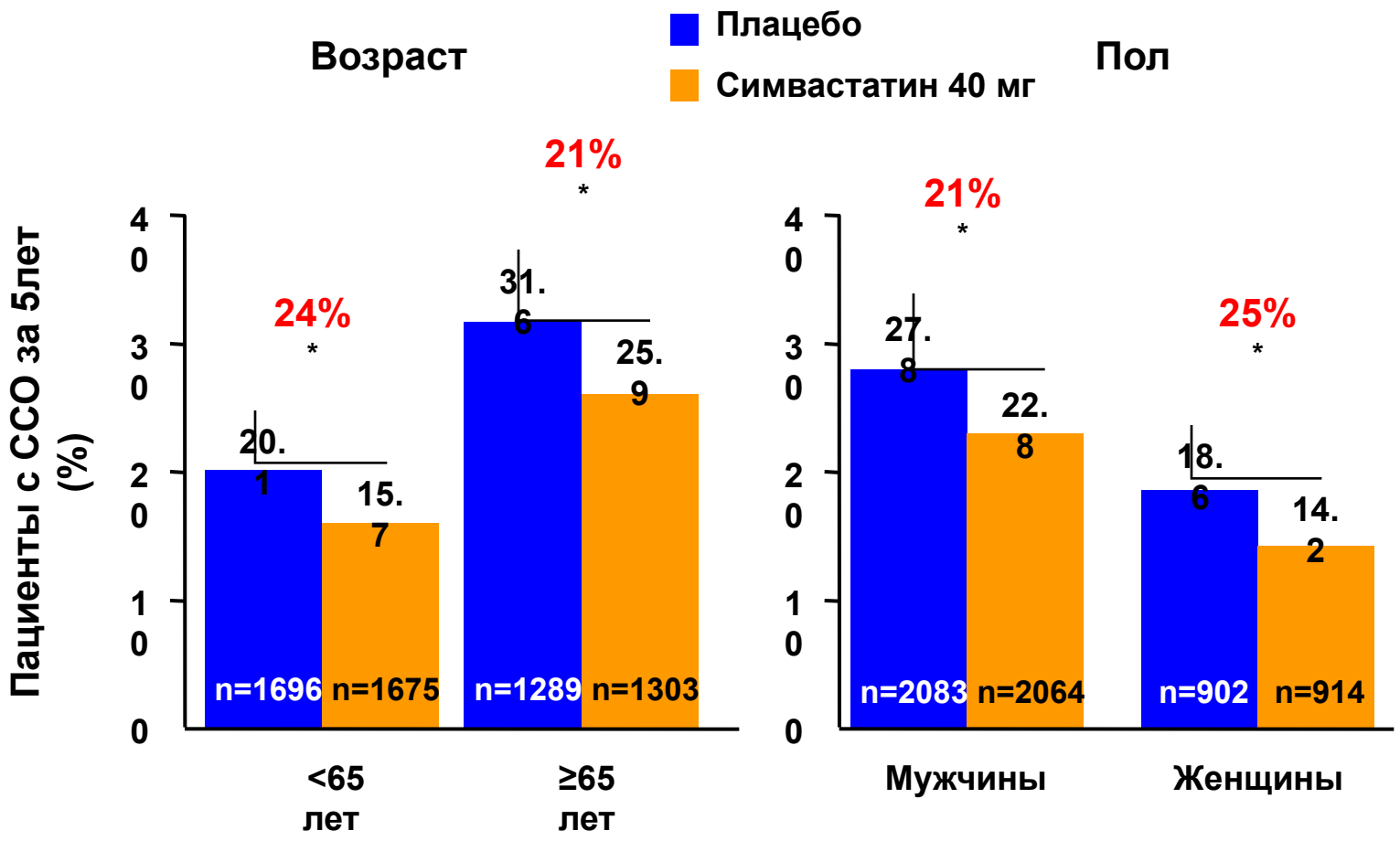
# HPS: Симвастатин предупреждал развитие основных СС осложнений у лиц с СД 2




*p<0.0001; **p<0.01; ***p=0.02

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

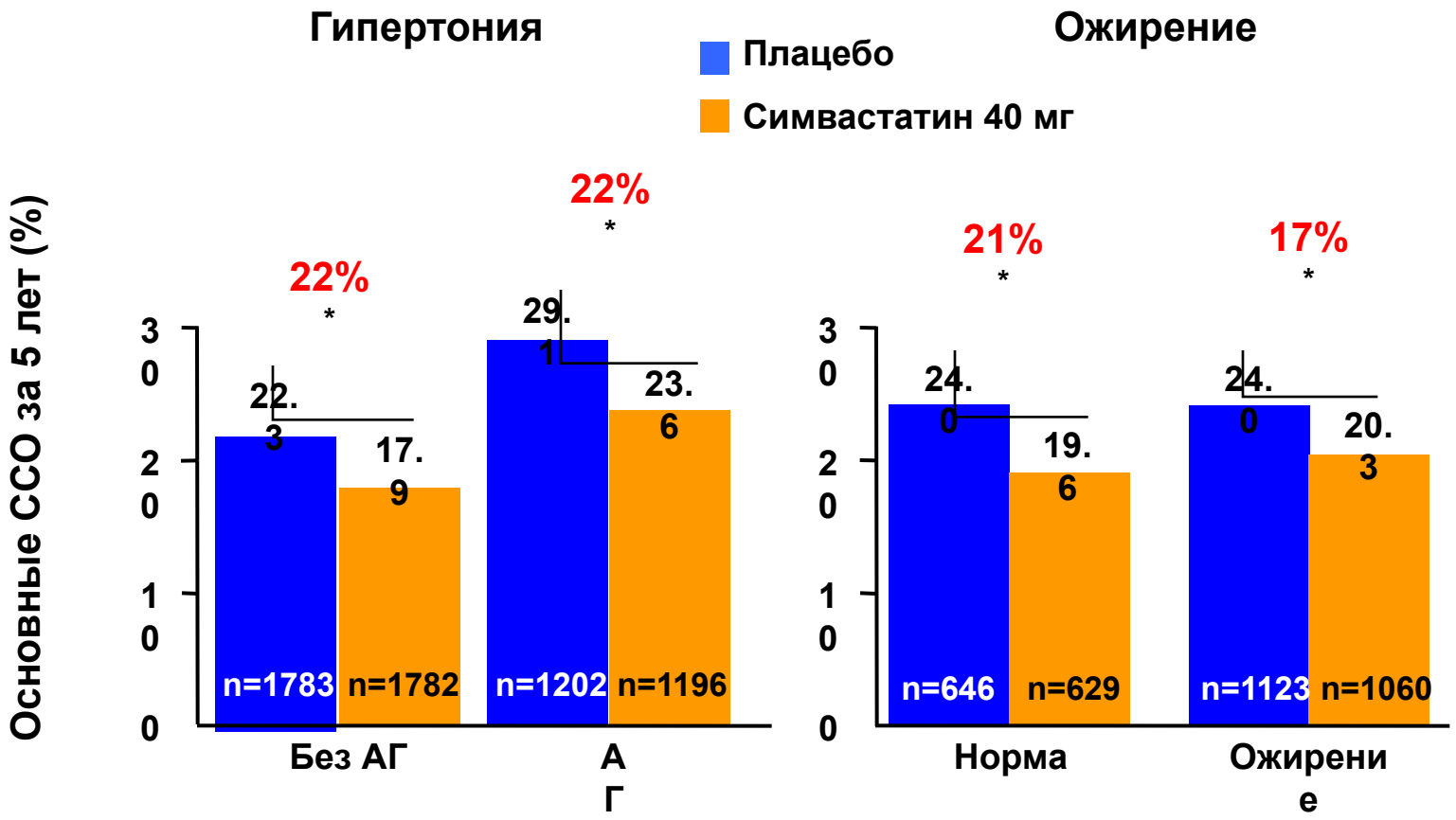
# HPS: Симвастатин снизил случаи больших сосудистых событий у пациентов с СД 2 независимо от возраста и пола.




*p<0.05

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

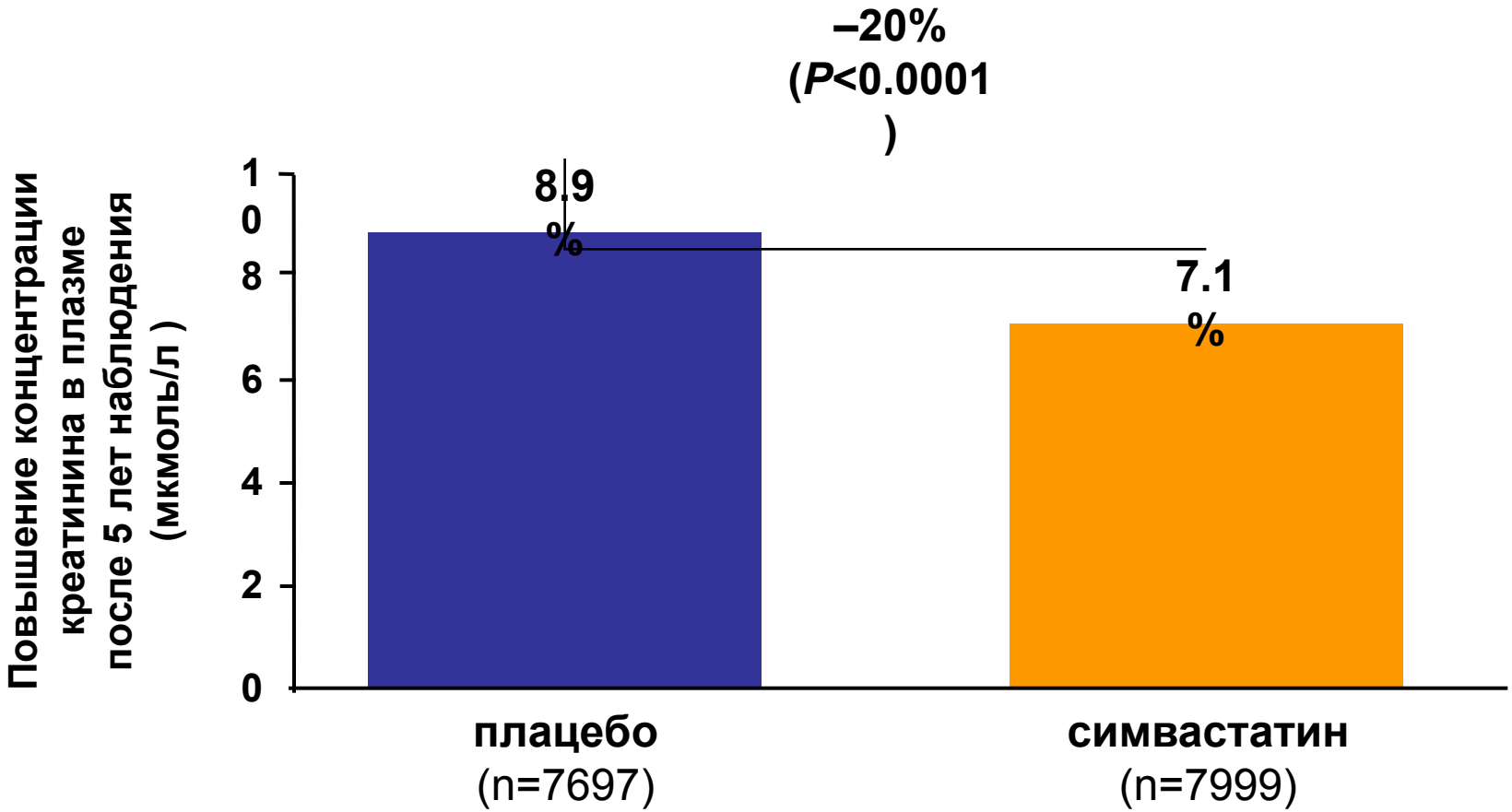
# HPS: Симвастатин при у диабетиков с АГ и ожирением




*p<0.05

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

# **HPS:** Симвастатин в дозе 40 мг в сутки помог сохранить функцию почек



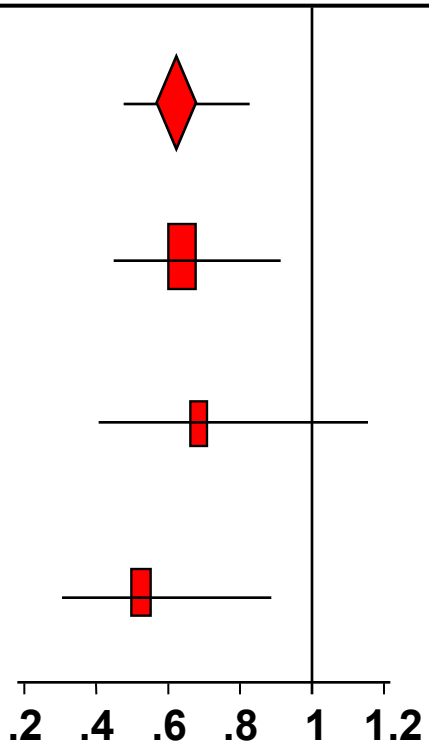

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

# Цель исследования CARDS - Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

**Оценить эффективность и безопасность применения аторвастатина в дозе 10 мг при ежедневном приеме, по сравнению с плацебо в первичной профилактике ССЗ (коронарная болезнь сердца и инсульт) у 2838 пациентов с СД 2-го типа без подъема уровней холестерина (ОХС < 4,1 ммоль/л + один фактор риска).**

# CARDS: Влияние лечения на первичные конечные точки

| Событие | Плацебо* | Аторва* | Соотношение риска | Снижение риска (CI) |
|---|---|---|---|---|
| Первичная конечная точка | 127 (9.0%) | 83 (5.8%) | | 37% (17-52) |
| Острые коронарные события | 77 (5.5%) | 51 (3.6%) | | 36% (9-55) |
| Коронарная реваскуляризация | 34 (2.4%) | 24 (1.7%) | | 31% (-16-59) |
| Инсульт | 39 (2.8%) | 21 (1.5%) | | 48% (11-69) |




**Аторвастатин лучше** **Плацебо лучше**

*** N (% рандомизированных)**

# CARDS: Аторвастатин 10 мг при СД 2 без гиперлипидемии

Аторвастатин снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость

37 %

Аторвастатин снижает риск инсульта

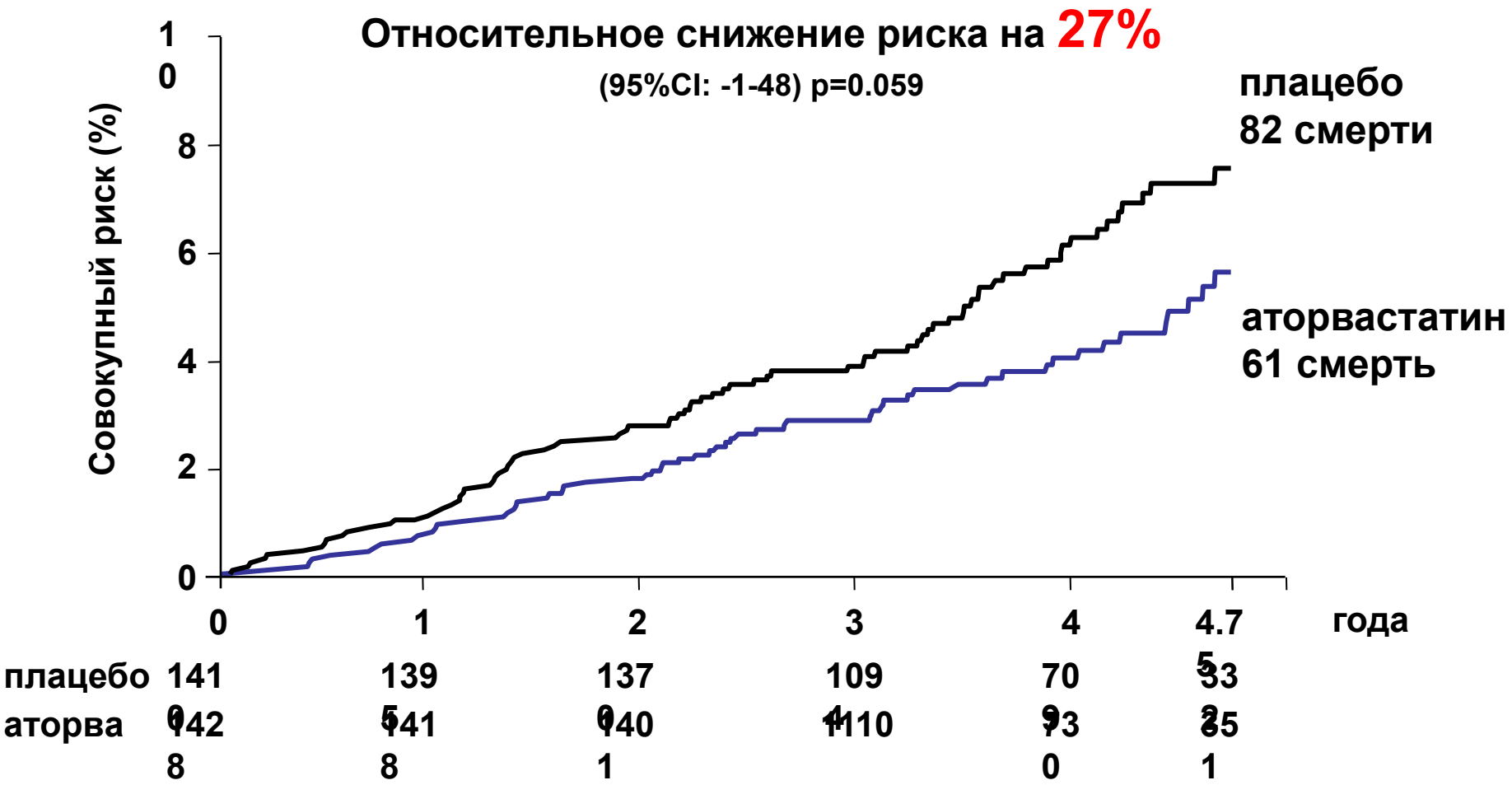
48 %

Аторвастатин снижает риск развития острого коронарного события

36 %

CARDS study. Lancet 2004; 364: 685–696

# CARDS: Совокупный риск для всех случаев смерти



# Особые неблагоприятные события

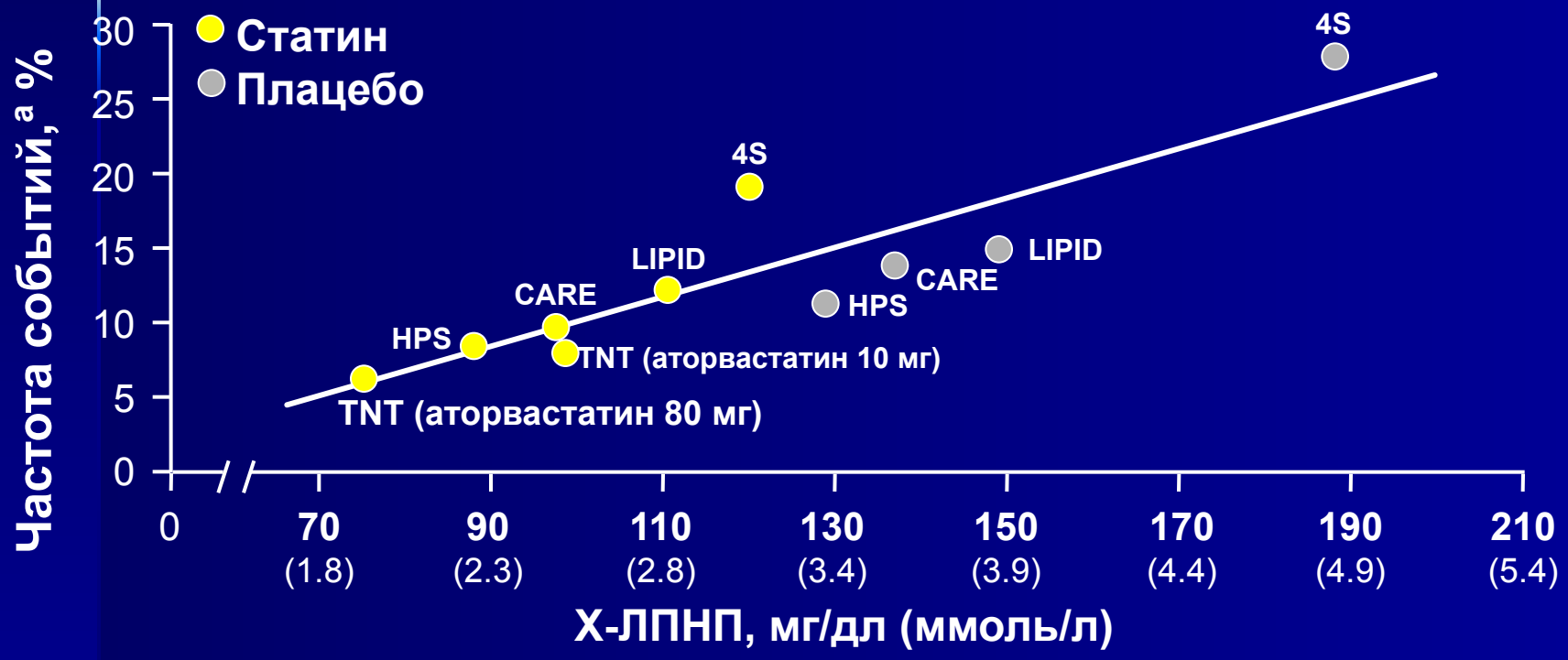
| Тип события | плацебо | Аторвастатин 10 мг |
|---|---|---|
| | Количество пациентов (% с событием) | |
| Не СС смерть* | 48 (3.4 %) | 41 (2.9%) |
| Рак или опухоль | 148 (10.5%) | 139 (9.7%) |
| Рак или опухоль молочной железы | 15 (3.3%) | 16 (3.5%) |
| Несчастный случай/самоубийство/ насильственная смерть | 3 (0.2%) | 4 (0.3%) |

**** Время наблюдения включало еще 3 недели после даты окончания исследования.***

# Заключение по CARDS

- У пациентов с СД 2-го типа и невысоким уровнем холестерина, аторвастатин в дозе 10 мг в день безопасен и высоко эффективен для снижения риска первичных кардиоваскулярных событий, включая инсульт.
- Уровень холестерина ЛНП не может служить единственным критерием для назначения статинов у больных диабетом 2 типа. Суммарный риск должен быть главным критерием.
- Дискуссии о том должны ли все пациенты с диабетом 2 типа получать статины должны теперь сводиться к вопросу: «А есть ли пациенты с диабетом с достаточно низким риском чтобы им не было назначено безопасное и эффективное лечение статинами».

# Корреляция между снижением Х-ЛПНП и уменьшением риска ИБС в исследованиях вторичной профилактики




HPS =Исследование защиты сердца; CARE=Исследование холестерина и повторных событий; LIPID=Длительное лечение правастатином при ишемической болезни; 4S=Скандинавское исследования выживаемости при лечении симвастатином; Лечение до достижения новых целей.

[a]Частота событий в HPS, CARE, и LIPID – смерть от ИБС и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Частота событий в исследованиях 4S и TNT также включают в себя реанимационные мероприятия при остановке сердца.

Адаптировано из LaRosa JC, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425–1435.

## Оптимальные значения липидных параметров для больных с документированным атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза (риск SCORE ≥ 5%), пациентов с СД 2 типа

| Липидные параметры | ммоль/л | мг/дл |
|---|---|---|
| ОХС | < 4,5<br>< 4 | < 175<br>< 155 |
| ХС ЛНП | < 2,0 | < 80 |
| ХСЛВП | 1,0 (муж),<br>1,2 (жен) | 40 (муж),<br>45 (жен) |
| ТГ | < 1,7 | < 150 |

Российские рекомендации, 2009 г.

# Первая информация о NCEP ATP-IV.

- ВСЕ пациенты с ИБС должны иметь ХС-ЛНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л )

- ВСЕ пациенты старше 40 лет с СД2Т, FRS > 20%, или вч-СРБ > 2.0 (?) должны получать статины со снижением уровня ХС-ЛНП по крайней мере на 35%.

- Апо В -100 – возможная (optional) цель для терапии у пациентов высокого риска ( < 80 мг/дл)

- Возможно, ATP IV будет рекомендовать тройную цель у больных ИБС: ЛНП < 1.8 ммоль/л, Тг < 1.7 ммоль/л, ЛВП > 1,2 ммоль/л

- Комбинированная терапия для пациентов, не достигших целевых уровней липидов

ACC , 59 th Scientific Sessions, Atlanta, 14-16 March 2010,

# Спасибо за внимание!