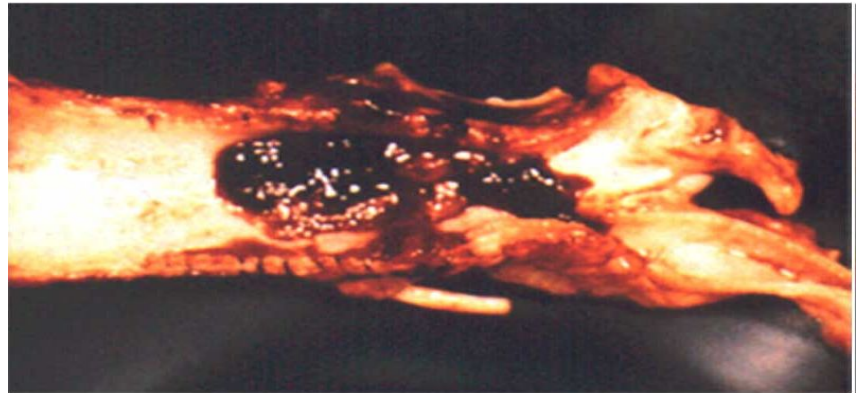
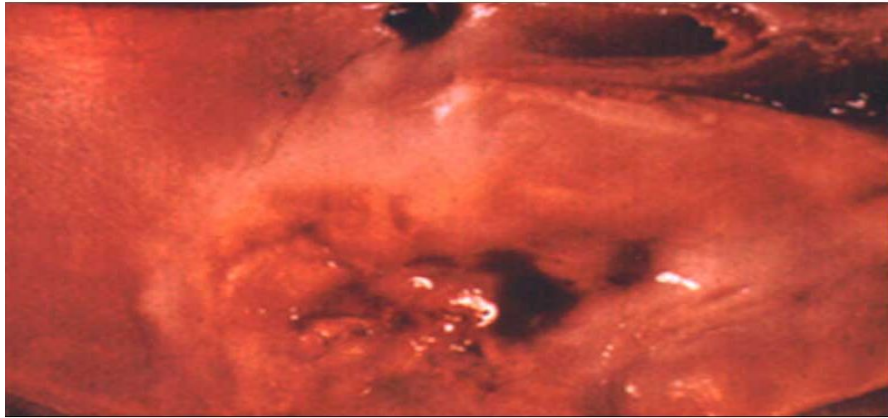
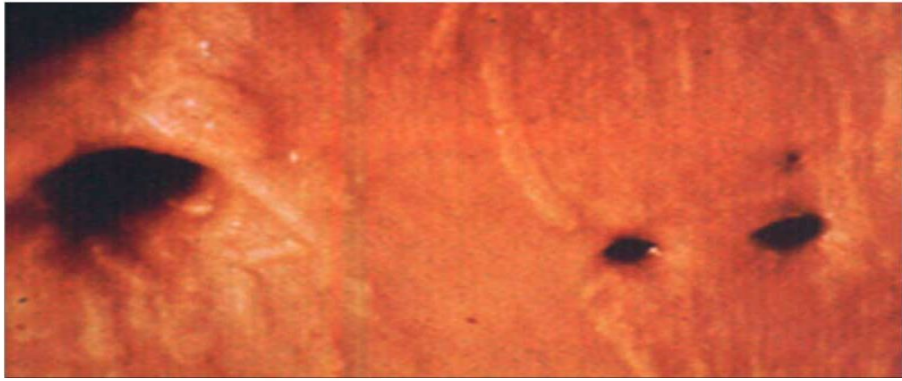


Клинический и метаболический эффекты статинотерапии

*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 В.С.

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

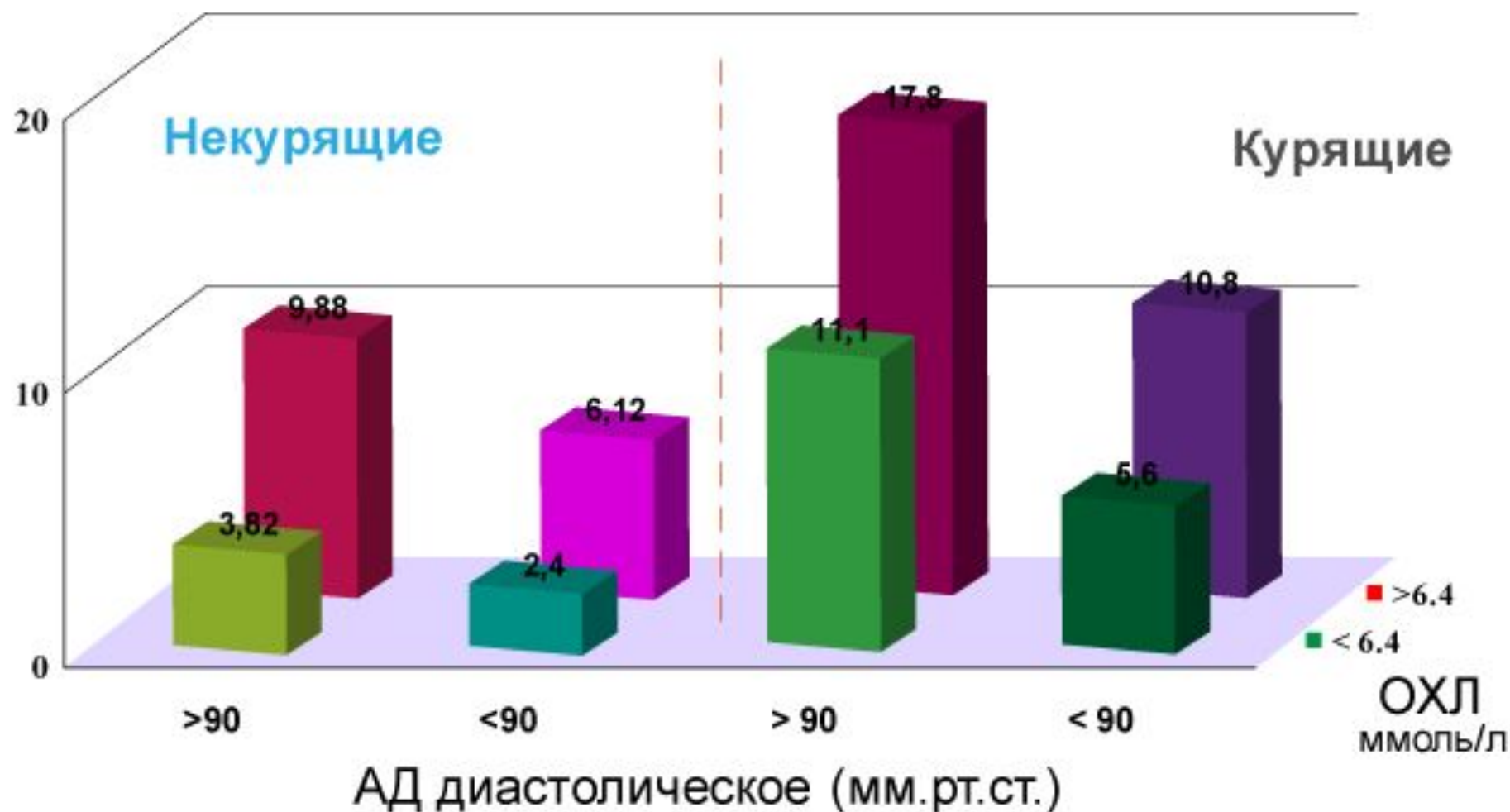
Восприимчивый генотип

Адаптировано: J-C. Fruchart, 2005

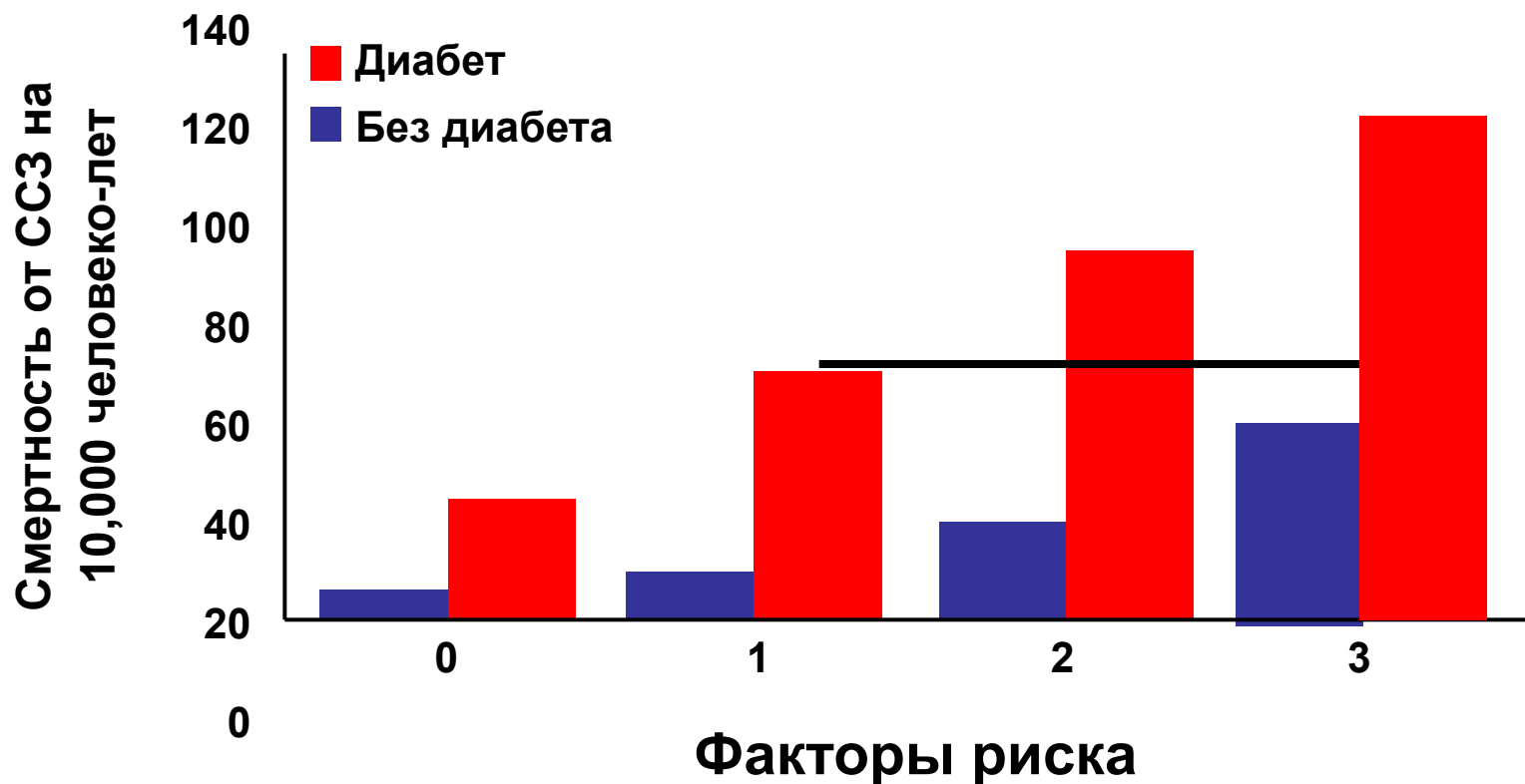
MRFIT

(n= 356222)

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



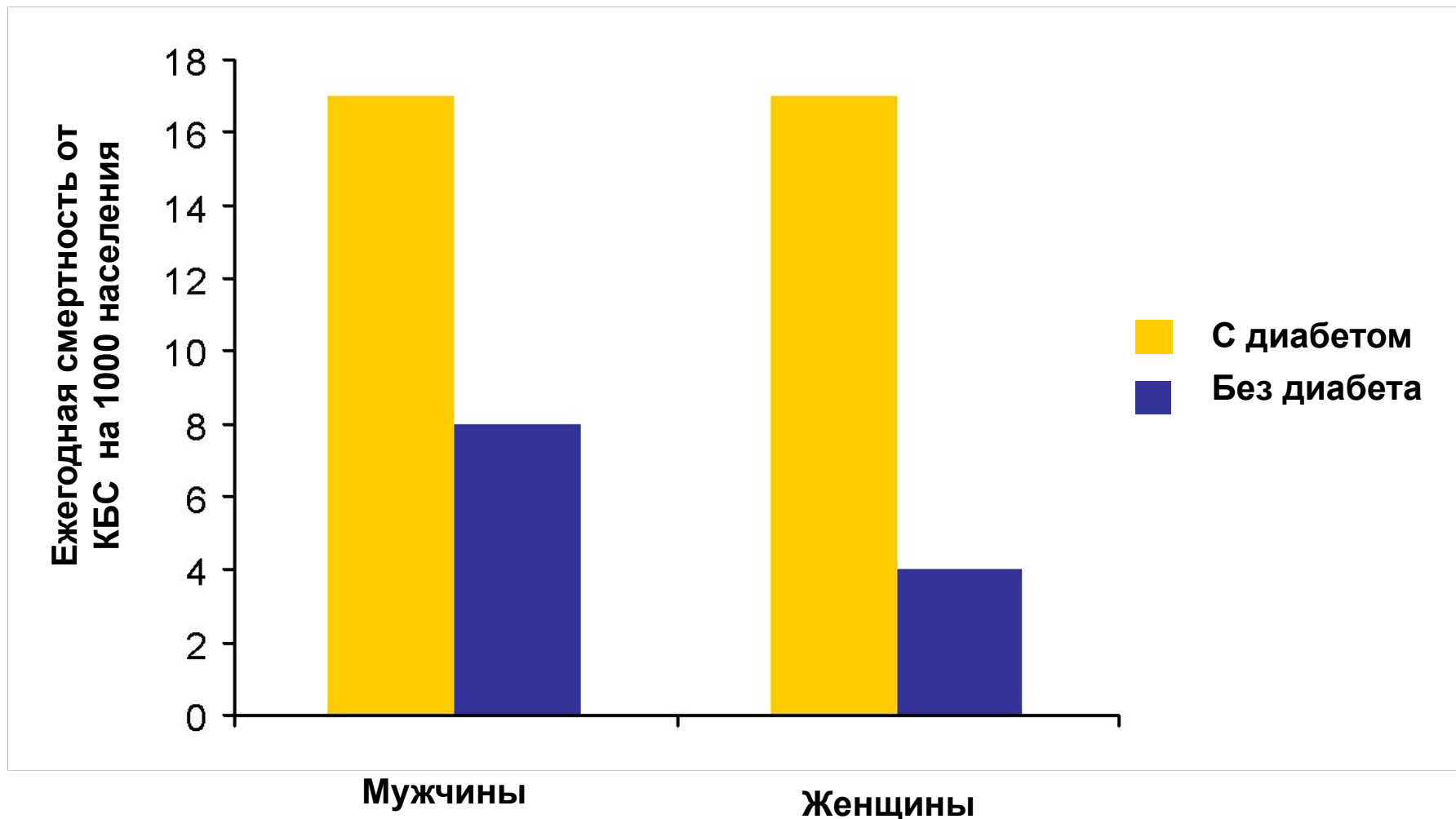
MRFIT: Факторы риска КБС и смертность через призму СД



*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

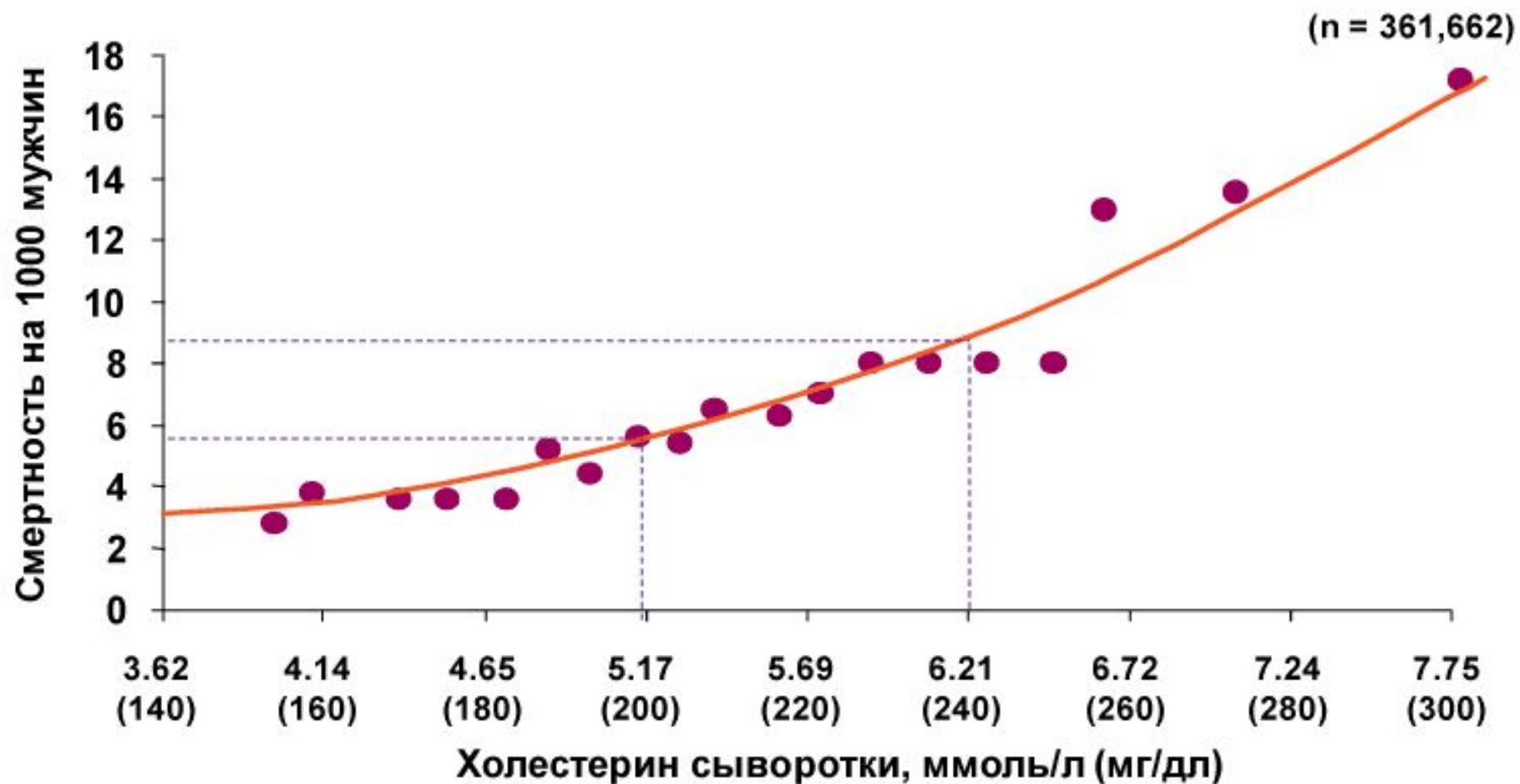
- Макрососудистые осложнения включая ИБС, инсульт и заболевания периферических сосудов являются основной причиной смертности

Причины смертности больных диабетом

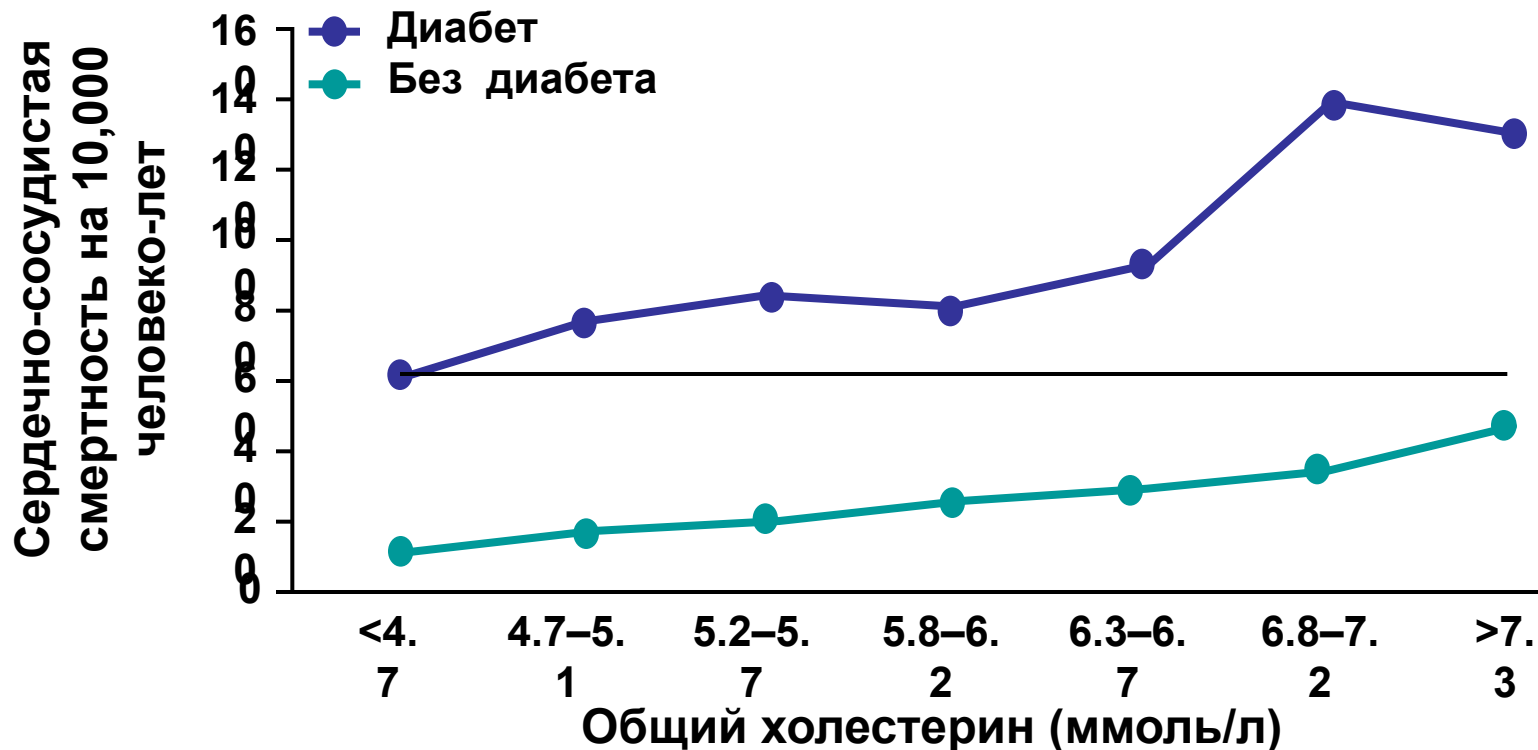


Взаимосвязь между холестерином и риском ИБС

Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)



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.

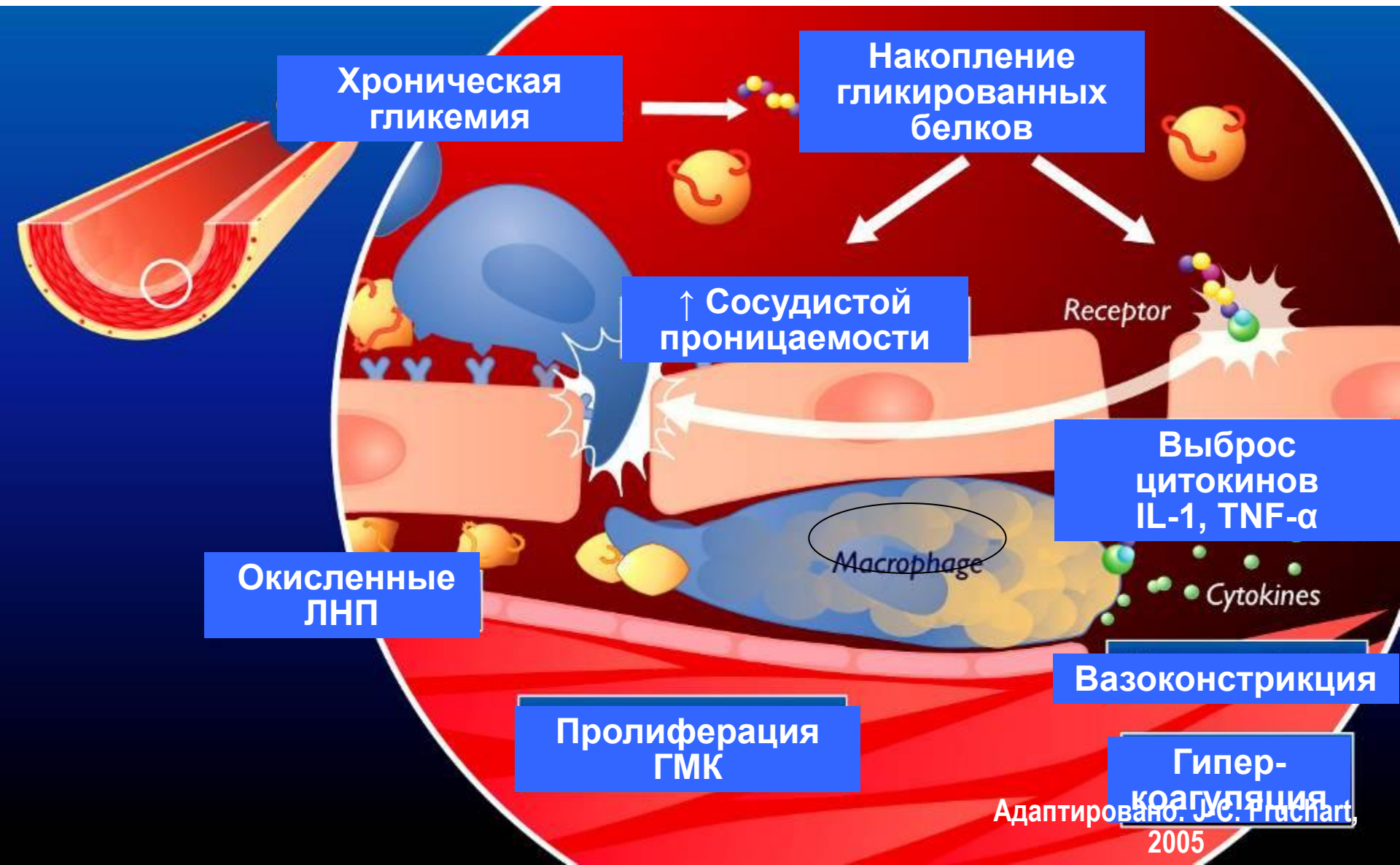
Механизмы повышенной атерогенности при сахарном диабете

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

Формирование эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа реализуется через:

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

Патогенез атеросклероза при ИНСД



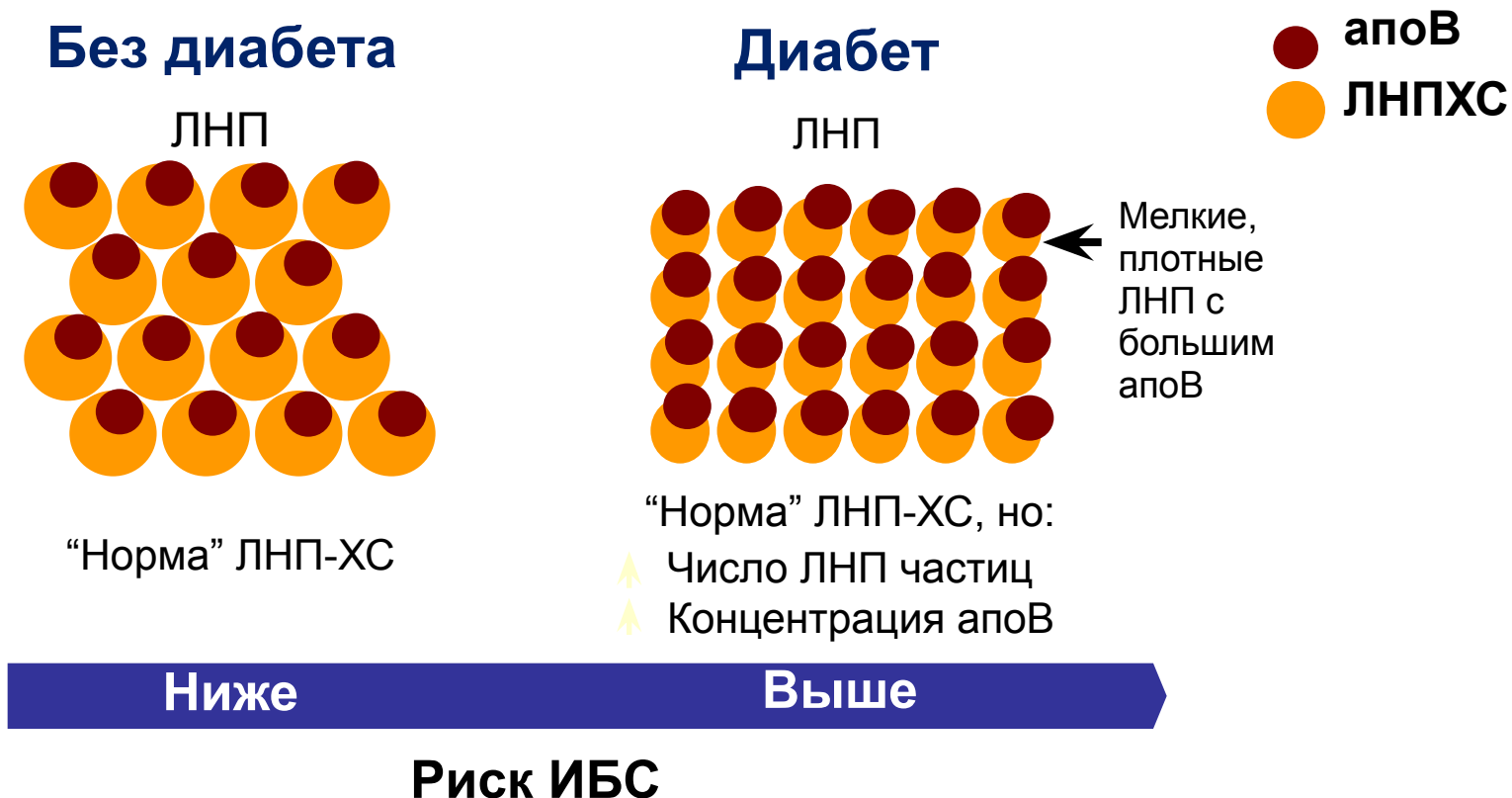
Дислипидемии при СД 2 типа

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

Распространенность дислипидемии

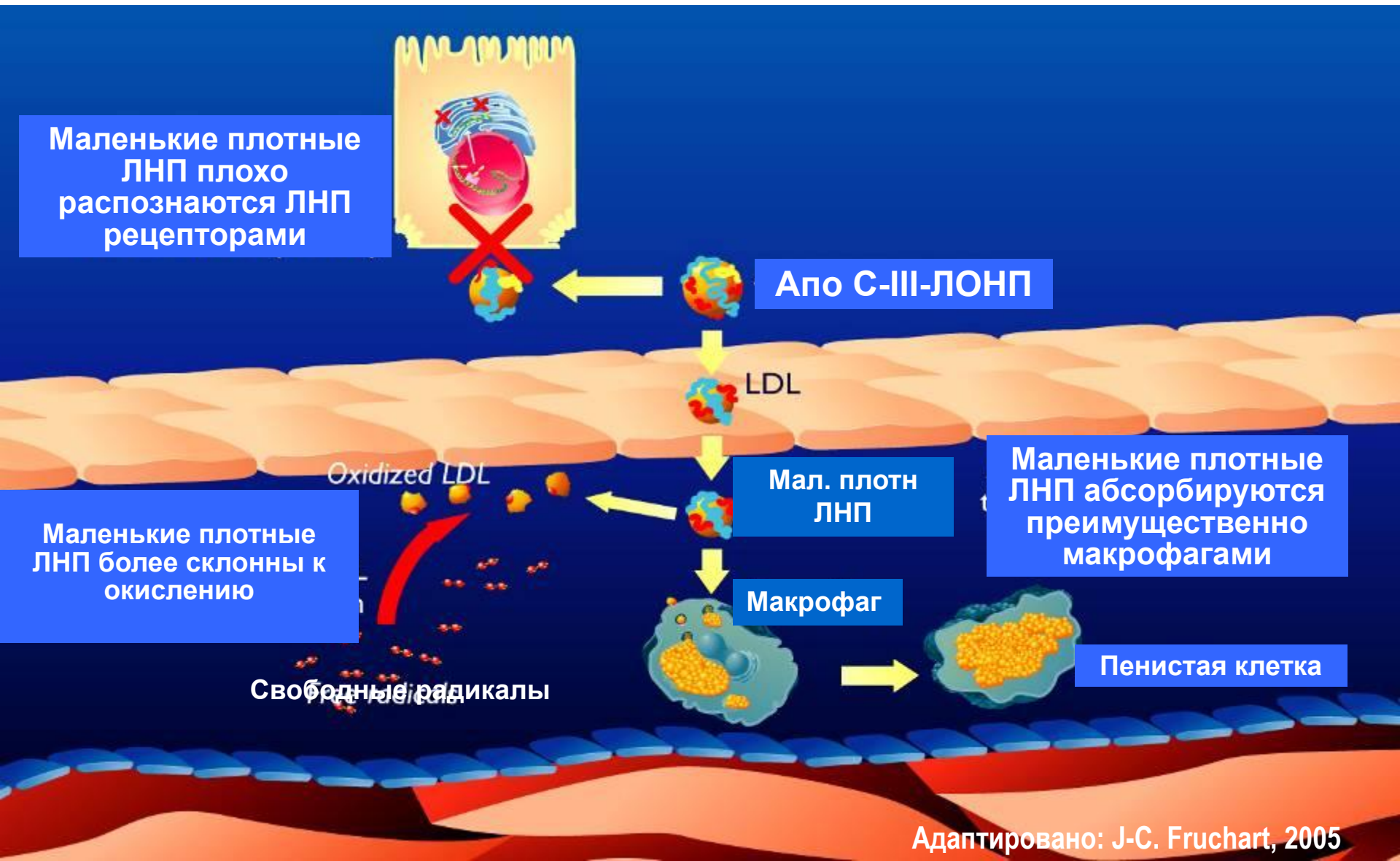
	Диабет 2 типа (n=359)	Без диабета (n=1064)	P
ТГ > 2.3 ммоль/л (> 200 мг/дл)	29.2%	13.1%	< 0.001
ЛВП < 0.9 ммоль/л (< 35 мг/дл)	24.8%	11.7%	< 0.001
ЛНП > 3.4 ммоль/л (> 130 мг/дл)	72.8%	84.4%	< 0.001

“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.

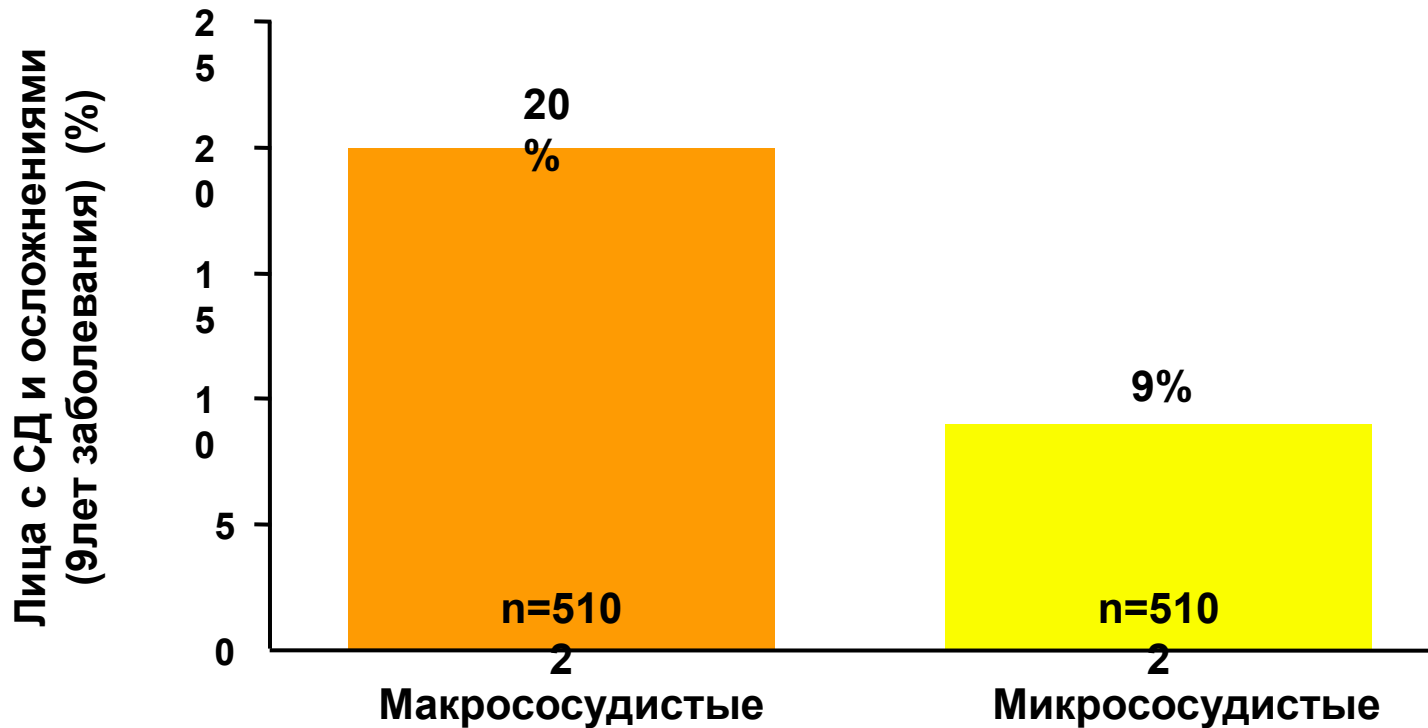


Факторы риска инфаркта миокарда

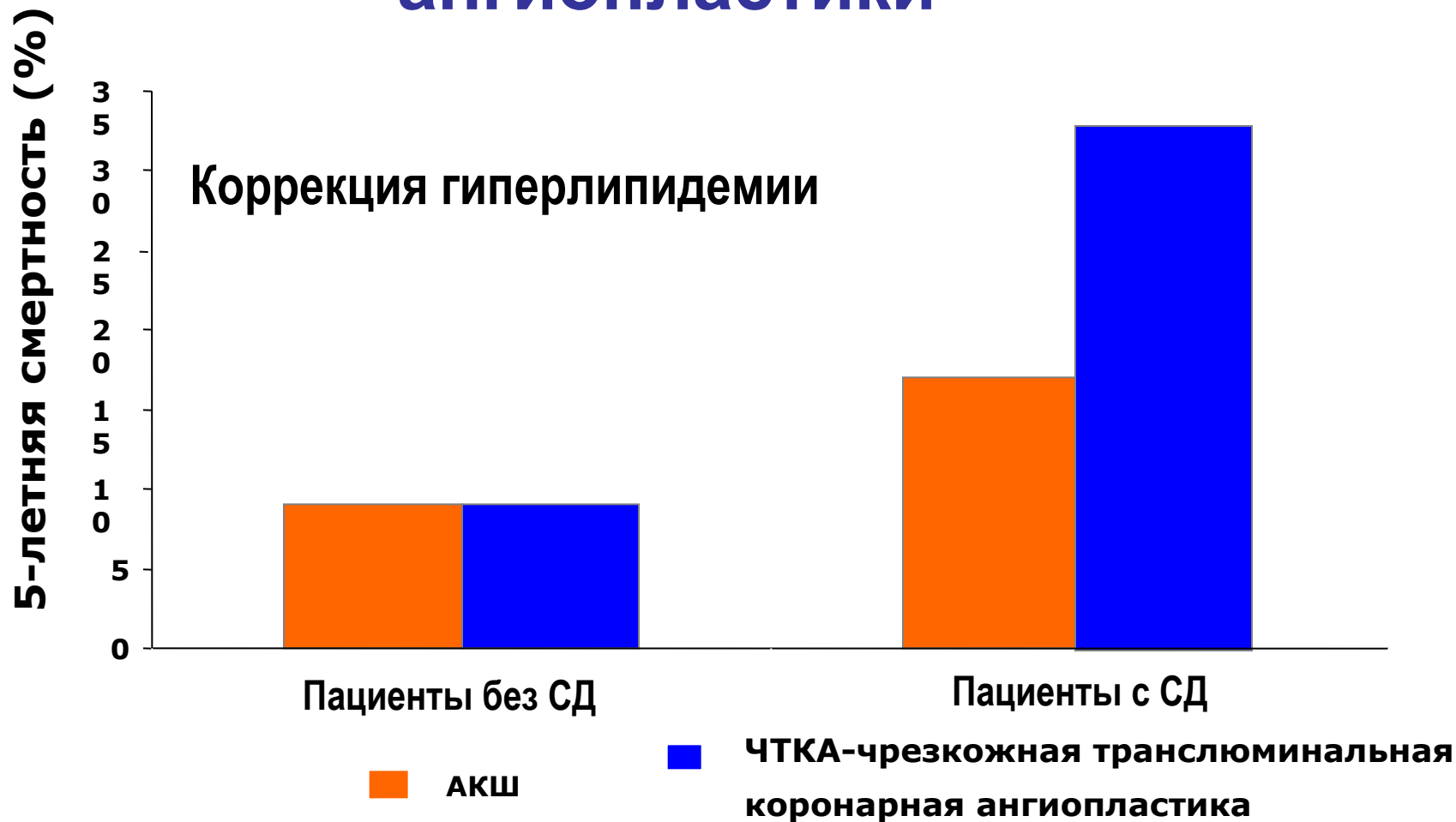
	Отн. риск	p
АпоВ/АпоА1	3,25	0,0001
Курение	2,87	0,0001
Психологические факторы	2,67	0,0001
Сахарный диабет 2 типа	2,37	0,0001
Артериальная гипертония	1,91	0,0001
Абдоминальное ожирение	1,12	0,0001
Овощи и фрукты	0,70	0,0001
Физическая активность	0,86	0,0001
Алкоголь	0,91	0,03

Микрососудистые и макрососудистые осложнения СД.

Что развивается чаще?



BARI: Диабет причина менее успешных результатов после ангиопластики



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*		Снижение риска (%)	P	
	Обычный контроль глюкозы (n=2729)	Интенсивный контроль глюкозы (n=1138)			
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	

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.*

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

Возможности коррекции факторов риска при диабете

Риск фактор	Отн. снижение риска	Лечение
□ ЛНП-ХС ~20%-50%	Статины ^{1,2}	Сульфмоч /Инсулин ³
Гипергликемия 39%	Метформин ³ 21% (нд)	
□ 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 Atorvastatin Lipid Intervention

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

Исследование DALI:

Цель

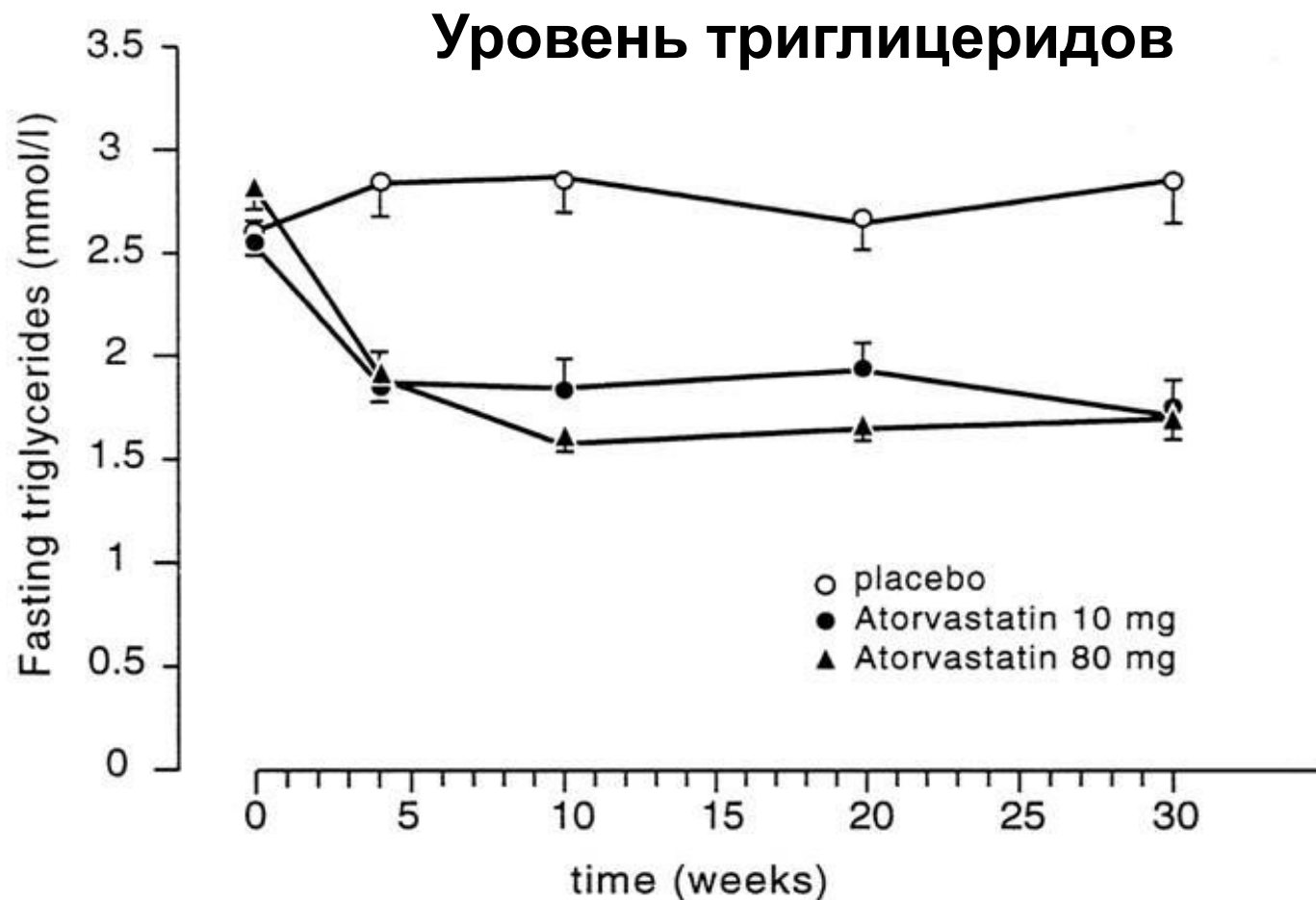
- У пациентов с СД выявляются характерные нарушения липидного обмена (повышенный уровень ХС ЛНП, высокий уровень триглицеридов, сниженный уровень ХС ЛВП).
- Агрессивная липотропная терапия может быть эффективным методом снижения кардиоваскулярного риска у этих пациентов.

Исследование DALI

Дизайн и методы исследования:

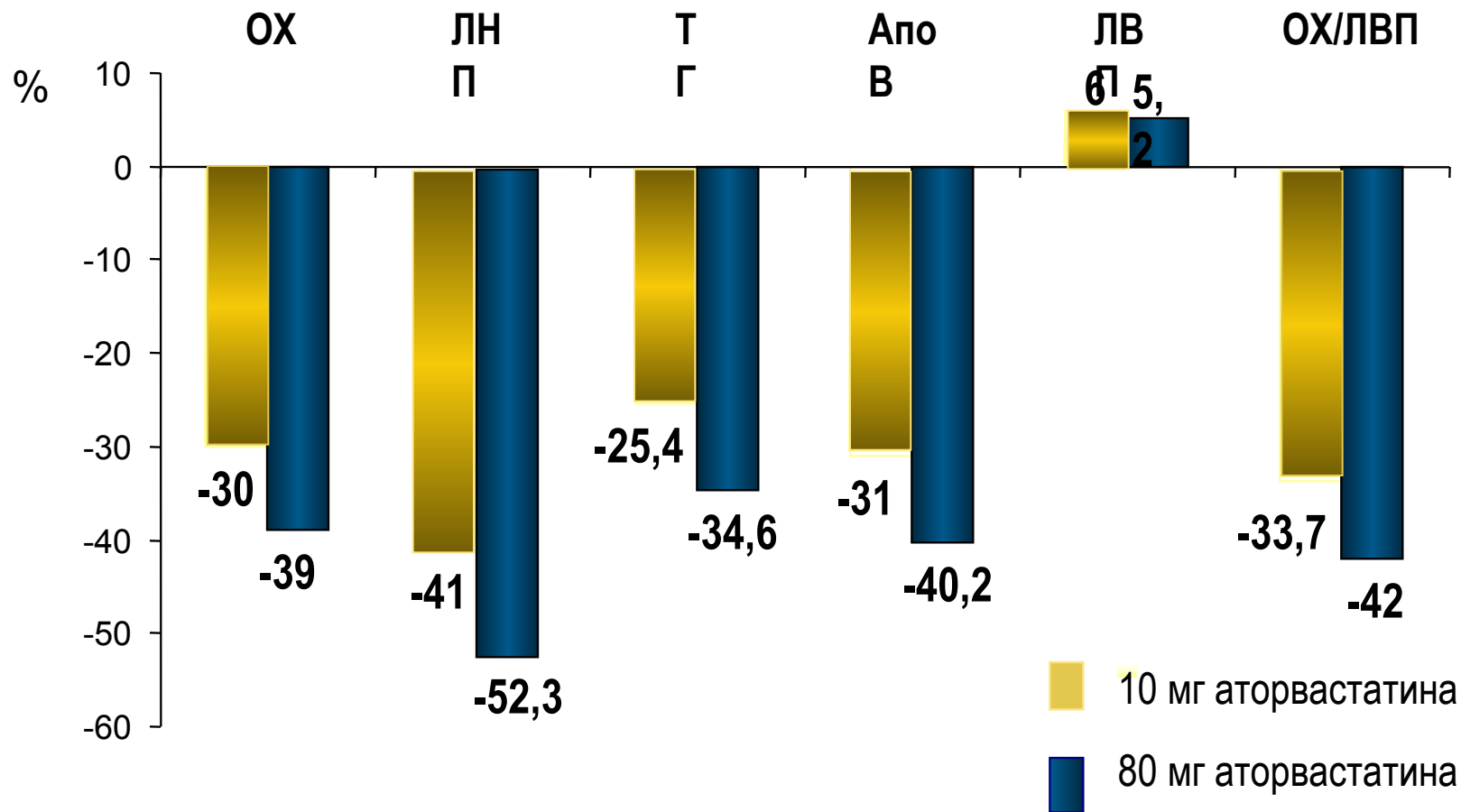
- двойное слепое, плацебоконтролируемое, рандомизированное;
- длительность исследования – 30 недель;
- доза аторвастатина 10 и 80 мг;
- исходный уровень ТГ натошак 1,5 - 6.0 ммоль/л;
- пациенты с СД 2-го типа и диабетической дислипидемией.

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



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.**

Первичная и вторичная профилактика ИБС статинами у больных сахарным диабетом

	Препарат	Но.	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	№.	↓ 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

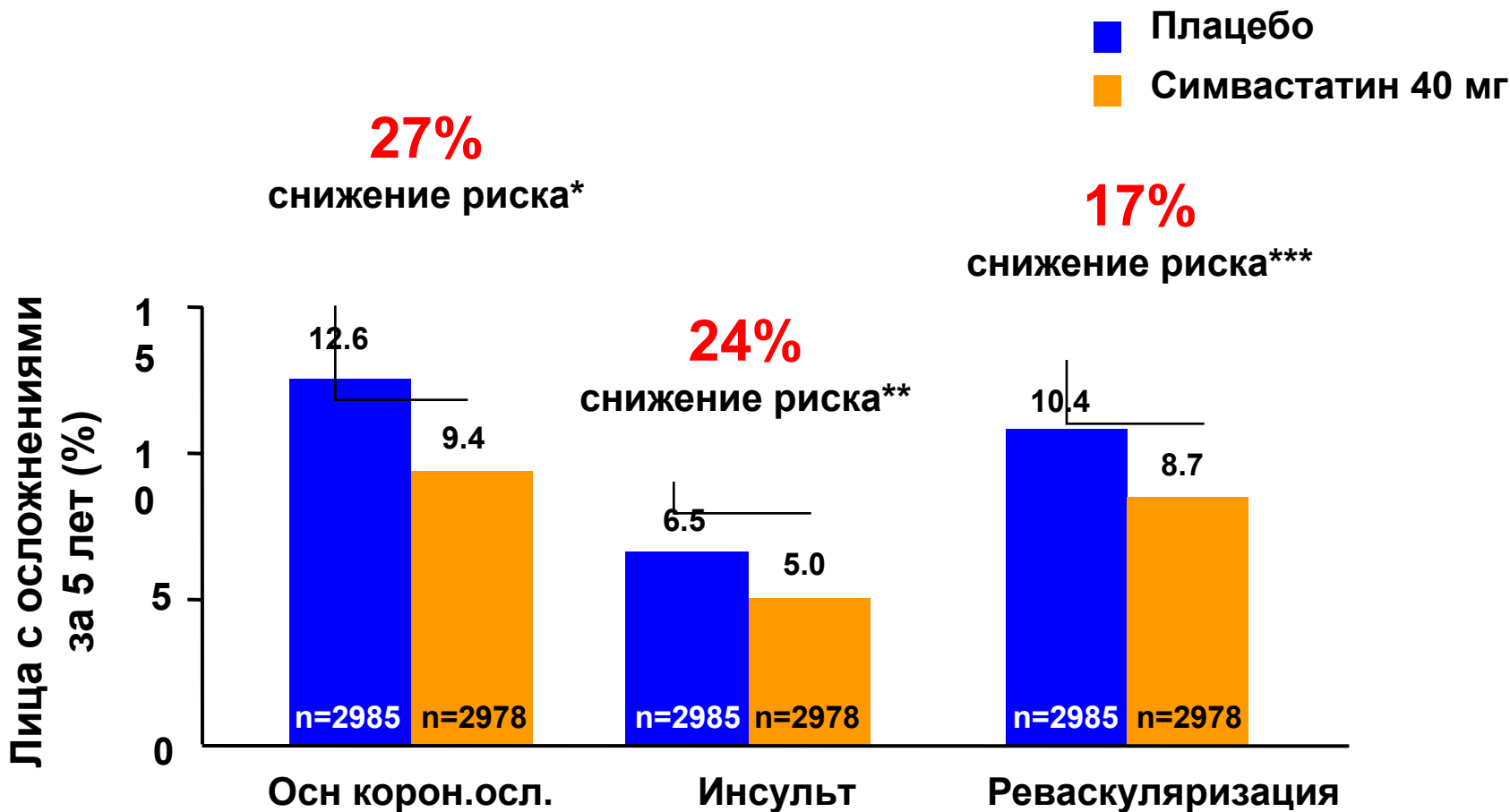
Downs JR et al. *JAMA* 1998;279:1615-1622; Goldberg RB et al. *Circulation* 1998;98:2513-2519; Pyörälä K et al. *Diabetes Care* 1997;20:614-620; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357; Haffner SM et al. *Arch Intern Med*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

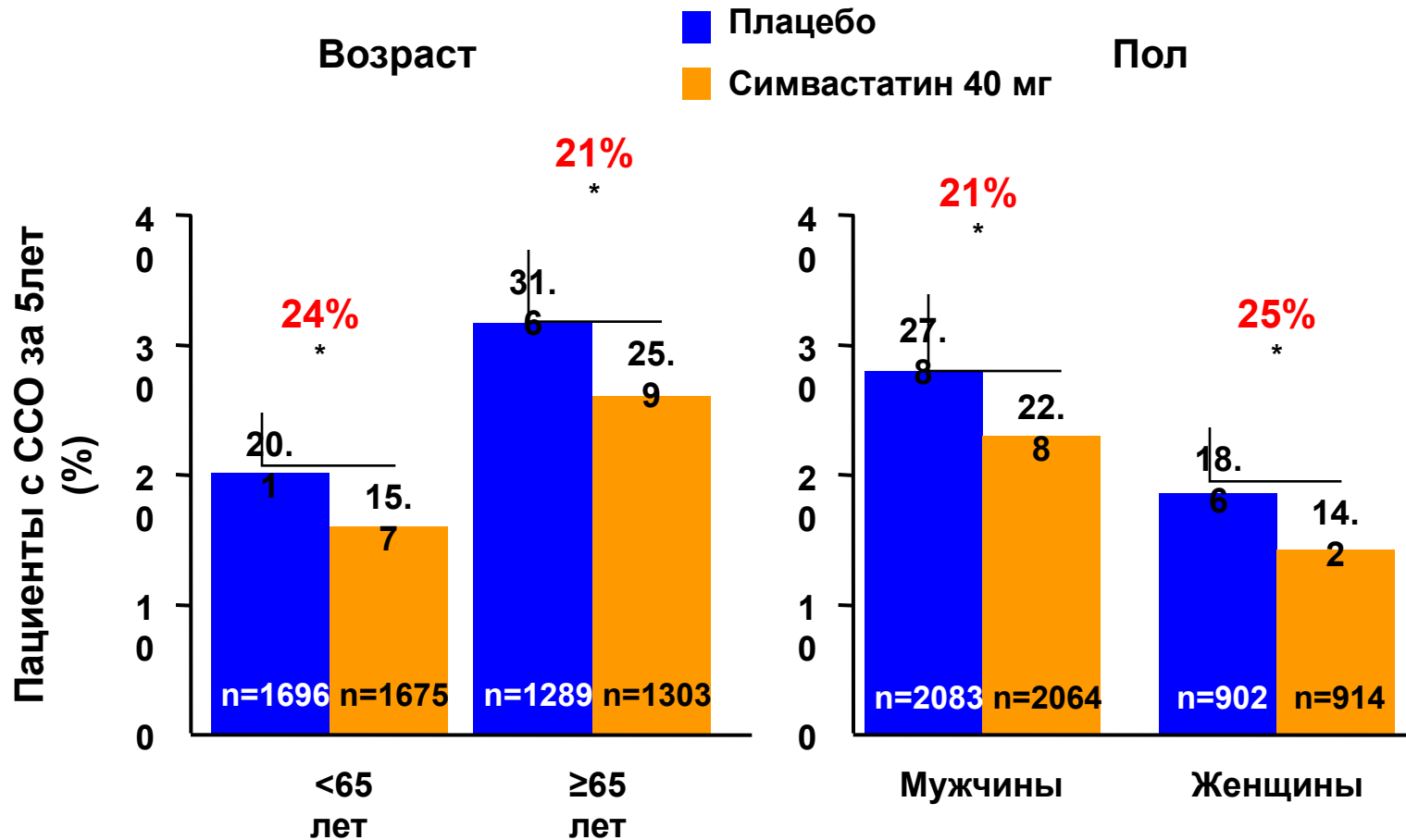
HPS: Симвастатин предупреждал развитие основных СС осложнений у лиц с СД 2



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

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

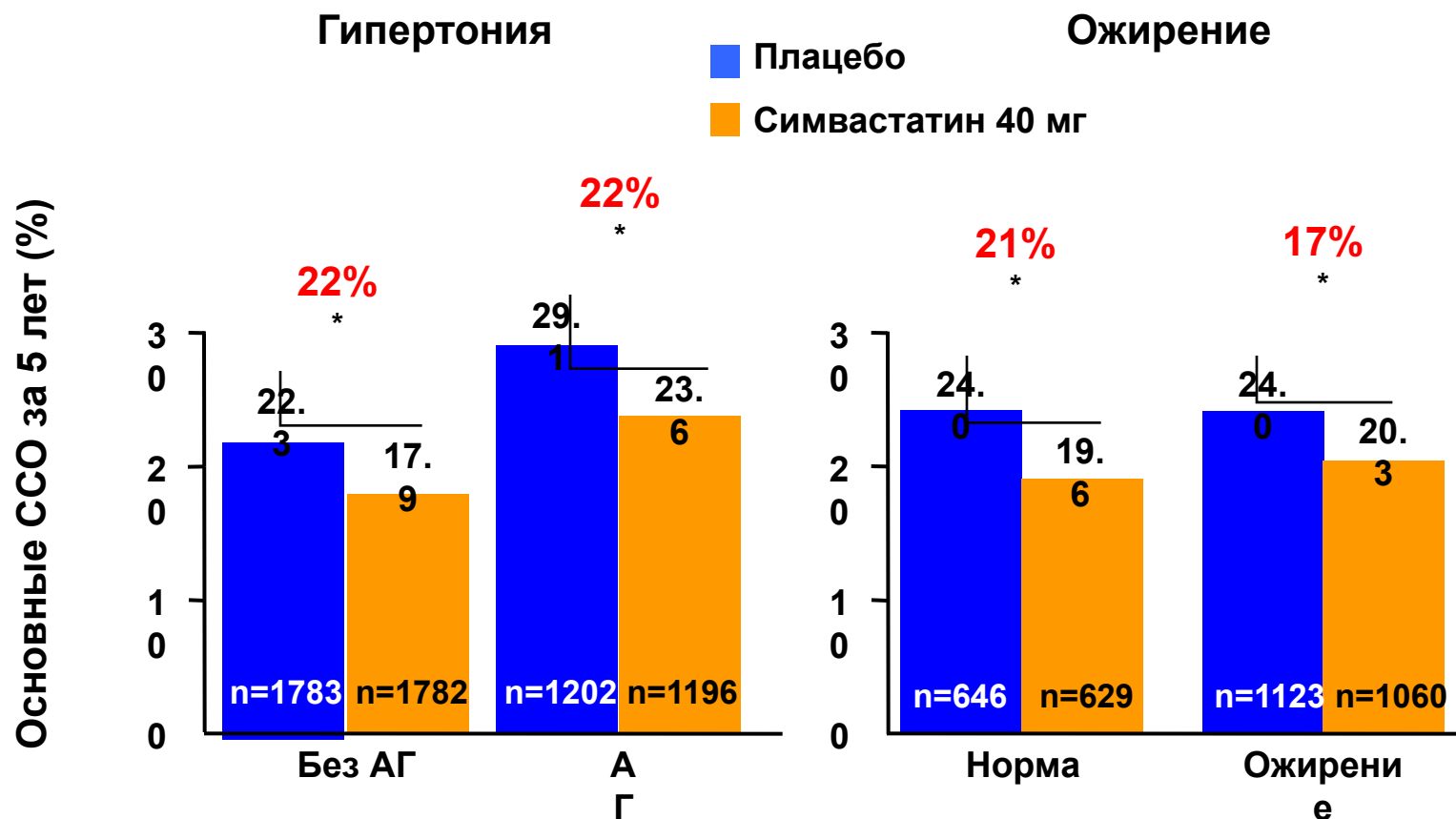
HPS: Симвастатин снизил случаи больших сосудистых событий у пациентов с СД 2 независимо от возраста и пола.



*p<0.05

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

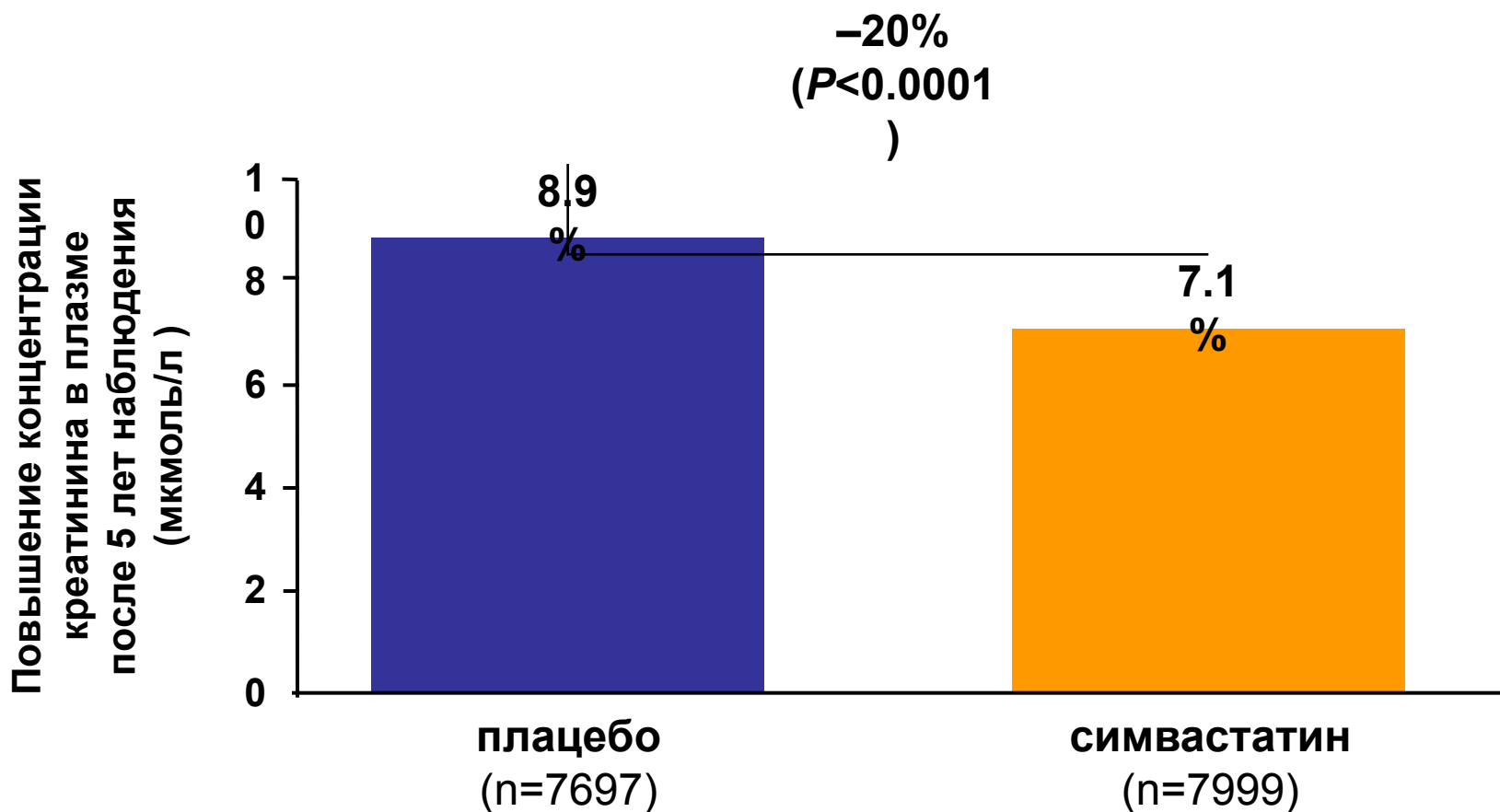
HPS: Симвастатин при у диабетиков с АГ и ожирением



*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

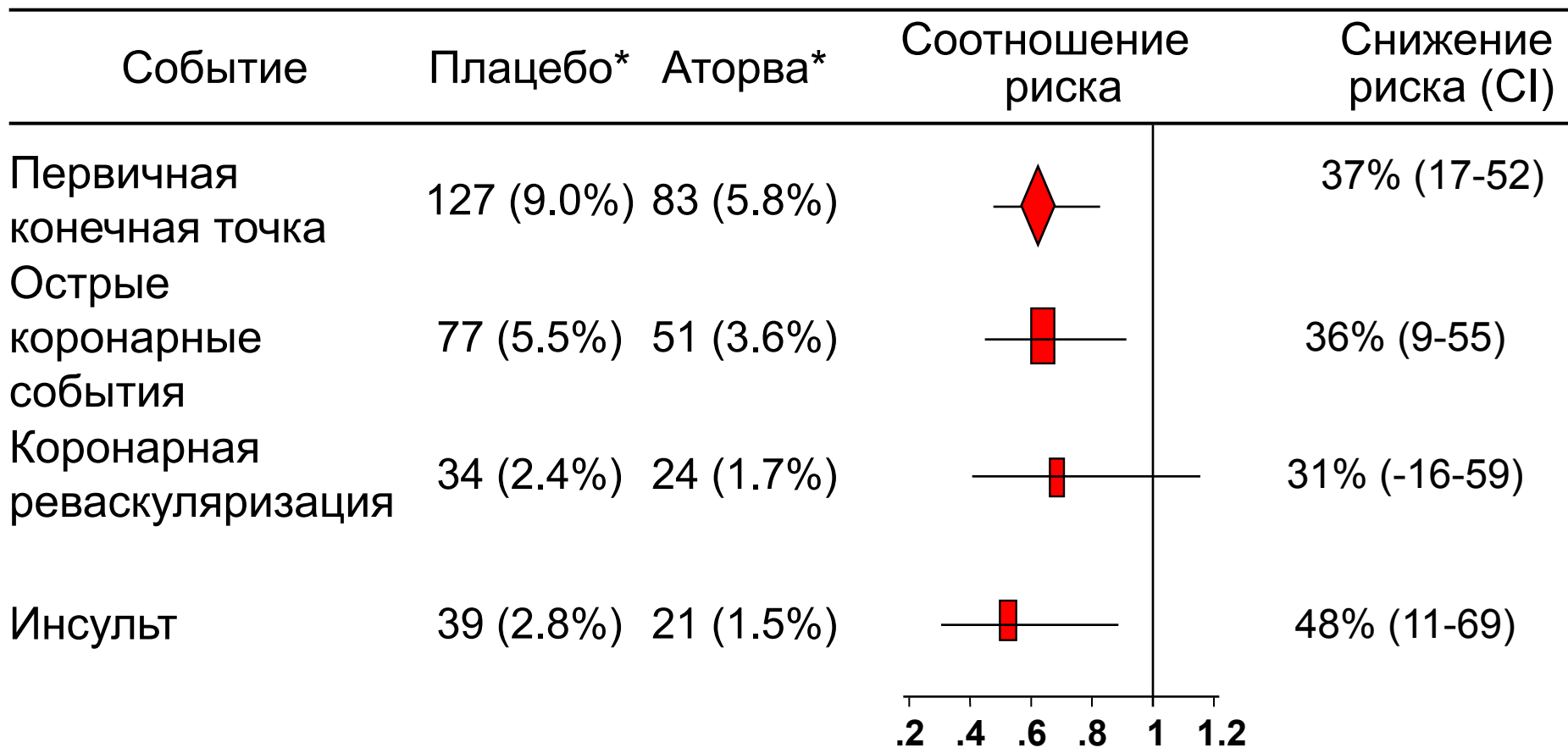


Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2003;361:2005-2016.

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



* N (% рандомизированных)

Аторвастатин лучше

Плацебо лучше

CARDS: Аторвастатин 10 мг при СД 2 без гиперлипидемии

Аторвастатин снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость

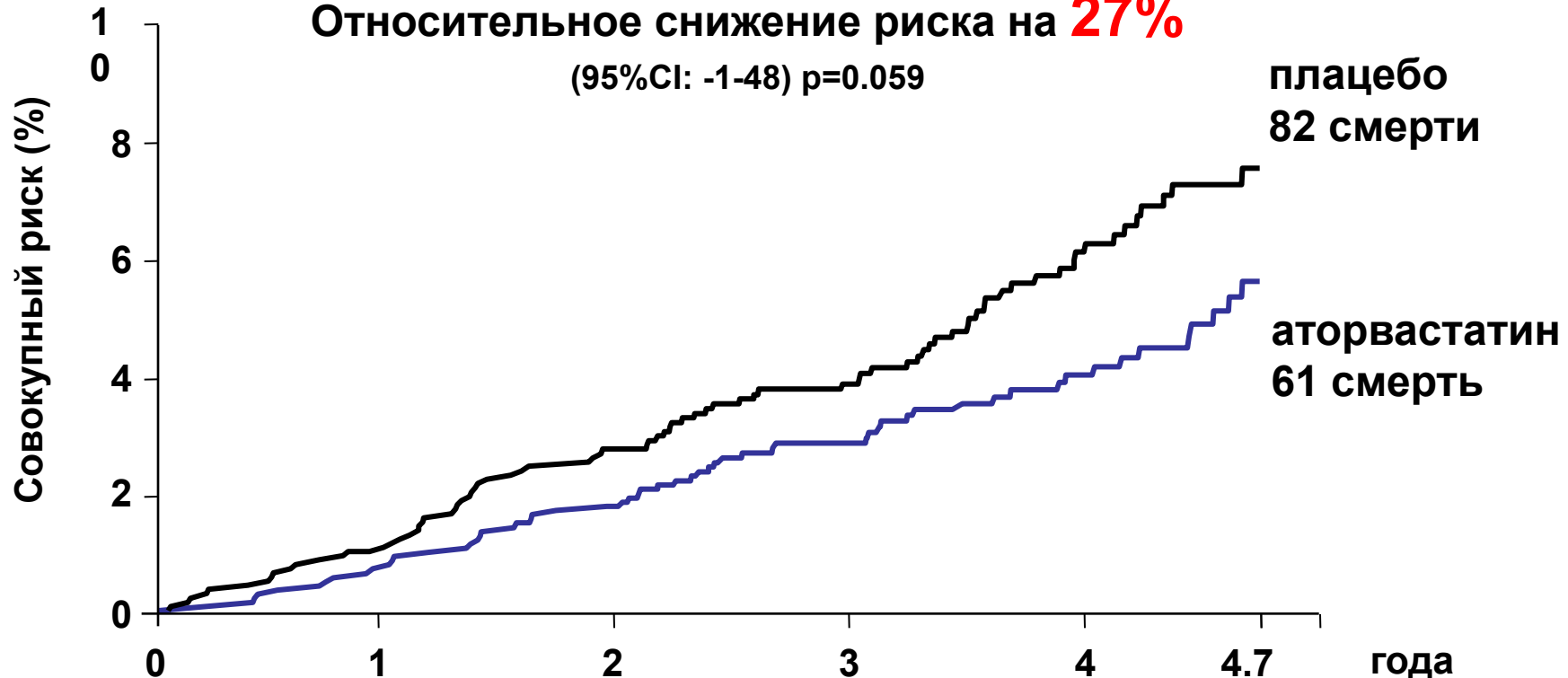
Аторвастатин снижает риск инсульта

Аторвастатин снижает риск развития острого коронарного события



CARDS: Совокупный риск для всех случаев смерти

Относительное снижение риска на **27%**
(95%CI: -1-48) p=0.059



	0	1	2	3	4	4.7
плацебо	141	139	137	109	70	53
аторва	142	141	140	110	93	85
	8	8	1		0	1

Особые неблагоприятные события

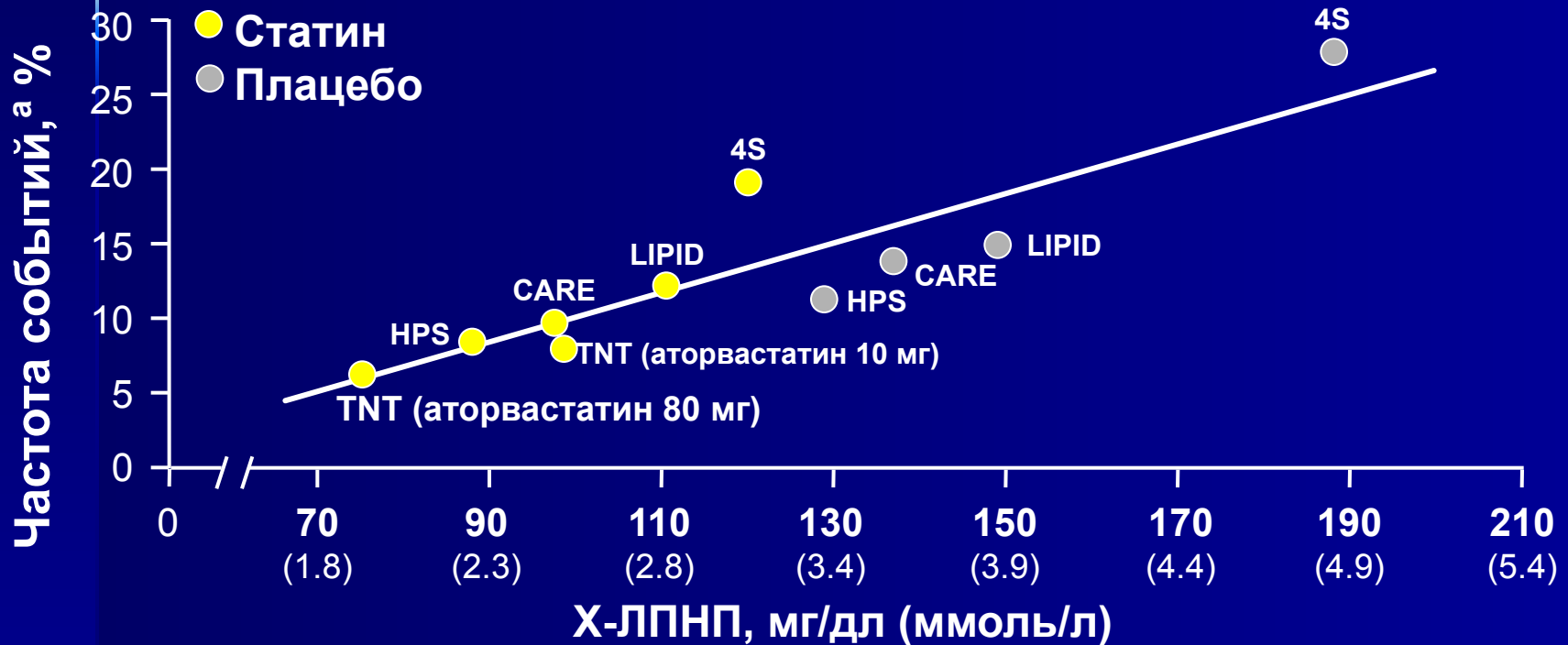
Тип события	плацебо	Аторвастатин 10 мг
	Количество пациентов (% с событием)	
Не СС смерть*	48 (3.4 %)	41 (2.9%)
Рак или опухоль	148 (10.5%)	139 (9.7%)
Рак или опухоль молочной железы	15 (3.3%)	16 (3.5%)
Несчастный случай/самоубийство/насильственная смерть	3 (0.2%)	4 (0.3%)

** 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.

^аЧастота 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 \geq 5%),
пациентов с СД 2 типа**

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

Первая информация о NCEP ATR-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, АТР 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



Спасибо за внимание!