

О.О. Сергієнко, В.О. Сергієнко, М.Є. Гоцко, А.М. Урбанович, В.Б. Сегін

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПОЛІКОЗАНОЛУ ТА СИМВАСТАТИНУ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, ПАРАМЕТРІВ ІНСУЛІНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЄЮ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів*

### ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) вважається чинником ризику інфаркту міокарда, прогностично рівноцінним ішемічній хворобі серця [1, 4]. Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за ЦД належить механізмам, пов'язаним із гіперглікемією та діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП) – гіпертриацилгліцеринемія (гіперТГ), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) і підвищена концентрація холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ). Крім традиційних чинників ризику розвитку атеросклерозу, для ЦД 2-го типу характерні специфічні – гіперглікемія, гіперінсулінемія та інсулінова резистентність (ІР), ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляційних властивостей крові тощо [3]. Аналіз низки досліджень виявив, що верифікація діагнозу "ЦД 2-го типу" означає одночасне підвищення ризику приєднання та/або прогресування ІХС у чоловіків на 66% та у жінок на 20,3%. Приєднання та/або прогресування у хворих на ЦД 2-го типу ДЛП у 3-4 рази підвищує смертність внаслідок ускладнень ІХС порівняно з пацієнтами з ДЛП і фізіологічними показниками глюкозо-толерантного тесту [10]. Повідомляється, що ефективно лікування ДЛП, артеріальної гіпертензії супроводжується зниженням частоти розвитку макросудинних ускладнень.

Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у хворих на ЦД вимагає комплексного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників, зумовлює необхідність активного використання засобів первинної та вторинної профілактики атеросклерозу [2, 11]. Використання статинів – інгібіторів ключового ферменту синтезу холестерину 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) та активаторів рецепторів ЛПНЩ у печінці вважається

первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної ДЛП завдяки доведеному позитивному впливу на віддалений прогноз. Встановлено, що статини знижують у плазмі крові рівень окислених атерогенних ЛПНЩ, сприяють стабілізації та, за деякими даними, регресії атеросклеротичної бляшки [2, 3, 16].

Проте існують абсолютні та відносні протипоказання до використання статинів: абсолютні – захворювання печінки, відносні – вживання циклоспорину, гемфіброзилу, нікотинової кислоти. Статини необхідно обережно призначати жінкам репродуктивного віку та молодим чоловікам (безпечність тривалого застосування не вивчено), що, без сумніву, обмежує діапазон застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази [12, 13, 22].

Полікозанол – це природна суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, отриманих шляхом екстракції та очищення з цукрової тростини (*Saccharum officinarum* L.). Повідомляється, що призначення полікозанолу в добовій дозі 10-20 мг супроводжується вираженим поліпшенням ліпідного профілю крові. Зокрема, полікозанол, як вважають, сприяє зменшенню концентрації загального холестерину (ЗХС), ХСЛПНЩ, збільшенню вмісту ХСЛПВЩ, пригніченню синтезу холестерину й утворення ХСЛПНЩ [14]. Поліпшення показників ліпідного профілю спостерігається у здорових добровольців, хворих на ЦД 2-го типу та ДЛП, жінок у постменопаузний період із гіперхолестеринемією, пацієнтів із комбінованою гіперхолестеринемією та жировою інфільтрацією печінки [15]. Крім того, показано, що використання полікозанолу в комплексному лікуванні хворих із гіперхолестеринемією II типу сприяє вірогідному поліпшенню параметрів ліпідного профілю крові (аналогічному або більш вираженому за такий, що спостерігається на тлі вживання симвастатину, правастатину, лова-

статину, пробуколу або аципимоксу) з меншою кількістю побічних ефектів [20]. Полікозанол також впливає на чинники ризику ССЗ, зокрема зменшує інтенсивність окислення ЛПНЩ, агрегації тромбоцитів, пошкодження ендотелію та проліферації гладеньком'язових клітин (ГМК) [25]. Проте незважаючи на отримані позитивні результати, необхідні подальші дослідження з метою визначення ефективності полікозанолу в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з дисліпопротеїнеміями.

Мета роботи – оцінка ефективності полікозанолу порівняно із симвастатином, а також їх комбінування у хворих на ЦД 2-го типу з дисліпопротеїнемією.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 62 хворих на ЦД 2-го типу із ДЛП (середній вік  $56 \pm 7,2$  року, середня тривалість захворювання  $8,4 \pm 4,9$  року). Контрольну групу склали 10 практично здорових людей.

Діагностику та визначення ступеня компенсації ЦД 2-го типу, верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно з [4]. Діагноз ІХС і стабільної стенокардії напруги ставили за наявності типової клінічної симптоматики з урахуванням змін лабораторно-інструментальних показників, у тому числі результатів ЕКГ, проб із фізичним навантаженням. Використовували стандартну пробу з фізичним навантаженням за Мастером. ЕКГ реєстрували у стані спокою, безпосередньо після фізичного навантаження та через 2, 5 і 10 хв. періоду відновлення [4, 7]. Діагноз ДЛП ґрунтувався на визначенні ліпідного спектра крові перед початком дослідження та через 4 тижні дотримання гіполіпідемічної дієти [4, 9, 10].

До дослідження включено хворих, у яких попри дотримання дієти зберігався підвищений рівень ХСЛПНЩ  $>4,1$  ммоль/л, а рівень ТГ не перевищував  $4,5$  ммоль/л. Через 4 тижні стандартної гіполіпідемічної дієтотерапії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДЛП розподілили на 4 групи: 1-а група – 15 пацієнтів, які отримували базову терапію (цукрознижувальні препарати,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ, ацетилсаліцилова кислота, діуретини тощо) і не отримували гіполіпідемічної терапії протягом всього терміну дослідження; 2-а – 22 хворих, які отримували на тлі базової терапії симвастатин у добовій дозі 20 мг; 3-я – 13 пацієнтів, які крім базової терапії отримували полікозанол у добовій дозі 20 мг; 4-а – 12 пацієнтів, які отримували на тлі

базової терапії симвастатин у добовій дозі 10 мг і полікозанол у добовій дозі 20 мг. Період спостереження склав 3 міс. Обстеження хворих здійснювали перед початком та по завершенні дослідження. У разі досягнення цільового рівня ЛПНЩ  $<3,0$  ммоль/л через 4 тижні лікування продовжували з призначенням симвастатину у фіксованій дозі.

Критерії включення до дослідження: чоловіки та жінки віком від 45 до 65 років; ЦД 2-го типу; верифікована ДЛП. Критерії виключення: відома гіперчутливість до статинів; вагітність, лактація; нестабільна гемодинаміка, тяжкі та стійкі порушення ритму й провідності; порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв.); захворювання печінки у фазі загострення або підвищення активності трансаміназ у два і більше разів понад верхню межу норми; лікування гіполіпідемічними препаратами у терміни менше від 2 міс. до моменту включення пацієнта до дослідження; гіпо-гіпертиреоз; гострі стани (інфекційні захворювання, травми, операційні втручання) у період до 2 міс. перед початком дослідження. Критерії припинення приймання препаратів: підвищення показників аспартатамінотрансферази (АСТ) і/або аланінамінотрансферази (АЛТ) більше, ніж втричі понад верхнє значення норми, підвищення активності креатинфосфокінази (КФК) більше, ніж у 5 разів понад верхню межу норми; ознаки гострого запального процесу, інфекційні захворювання, потреба у проведенні хірургічного лікування, розвиток гострого коронарного синдрому. Стерпність препаратів оцінювали на підставі даних клініко-лабораторних досліджень, опитування хворих та об'єктивних даних.

Для виконання біохімічних обстежень забірали венозну кров хворих натще. Стан вуглеводного обміну оцінювали за показниками прета постпрандіальної глікемії, концентрації HbA1c. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – за допомогою тест-наборів Immupotech Insulin IRMA (Чехія). Індекс гомеостатичної моделі оцінки ІР (Homeostasis model assessment) – HOMA-IP розраховували за формулою:  $G_0 \times Ins_0 / 22,5$ , де  $G_0$  – рівень глюкози в крові натще (ммоль/л),  $Ins_0$  – вміст ІРІ у крові натще.

Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. У крові визначали концентрацію ЗХС, ТГ,

ХСЛПВЩ і ХСЛПНЩ. Вміст ХС у складі ЛПНЩ розраховували за формулою V. T. Friedewald:  $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$ , де ТГ/2,2 – вміст ХС у складі ЛПДНЩ. Обчислювали ліпідні співвідношення: ТГ/ЛПНЩ, ТГ/ЗХС, ТГ/ЛПВЩ, ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.М. Клімова:  $\text{КА} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПНЩ}/\text{ХСЛПВЩ}$ . З метою оцінки безпеки та можливих побічних ефектів препарату визначали активність АСТ, АЛТ, КФК, лужної фосфатази, рівні загального білірубину та креатиніну.

Статистичний аналіз проводили варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію Стьюдента та непараметричного – Вілсохон [6]. Для порівняльного

аналізу відносних величин використовували t-критерій Фішера згідно з пакетом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0).

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації та вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ України до клінічних випробувань ліків [5, 28].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 і на рис. 1 наведено біохімічні параметри в групах обстежених перед початком лікування.

У результаті проведених досліджень у хворих на ЦД 2-го типу діагностовано IV тип дисліпопотеїнемії. Встановлено, що рівень ЗХС корелює із вмістом ТГ ( $r=0,41$ ,  $p=0,001$ ), виявляє-

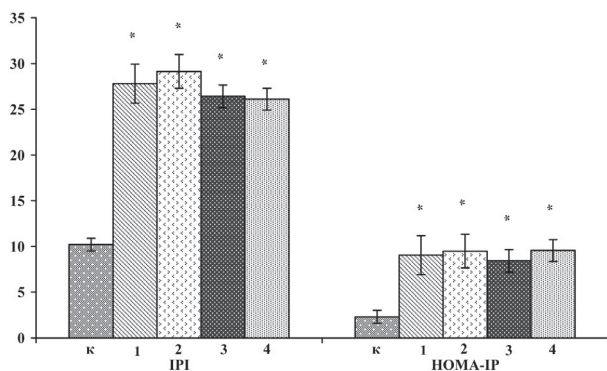
Таблиця 1

Біохімічні показники в групах обстежених перед початком лікування (M±m)

Параметр	Контрольна група (n=10)	Хворі на ЦД 2-го типу (n=62)			
		базова терапія (n=15)	симвастатин (n=22)	полікозанол (n=13)	симвастатин + полікозанол (n=12)
		1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
Глюкоза натще, ммоль/л	4,6±0,24	7,03±0,27 p<0,001	7,08±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	7,1±0,73 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	8,4±0,94 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
ЗХС, ммоль/л	4,36±0,21	6,59±0,18 p<0,001	6,28±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,31±0,26 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	6,81±0,26 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
ТГ, ммоль/л	1,48±0,29	2,52±0,12 p<0,01	2,21±0,1 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	2,74±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	2,81±0,32 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,44±0,2	4,6±0,16 p<0,001	4,47±0,17 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	4,13±0,2 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	4,72±0,26 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,08	0,84±0,03 p<0,001	0,8±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,85±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,79±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
КА	2,48±0,11	7,05±0,43 p<0,001	7,13±0,44 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,49±0,36 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	7,43±0,51 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05

**Примітка:** p – у порівнянні з показниками контрольної групи. p<sub>1</sub> – у порівнянні з показниками 1-ї групи; p<sub>2</sub> – у порівнянні з показниками 2-ї групи; p<sub>3</sub> – у порівнянні з показниками 3-ї групи.

но виражений прямий лінійний зв'язок між вмістом ЗХС і ХСЛПНЩ ( $r=0,87$ ,  $p=0,001$ ).

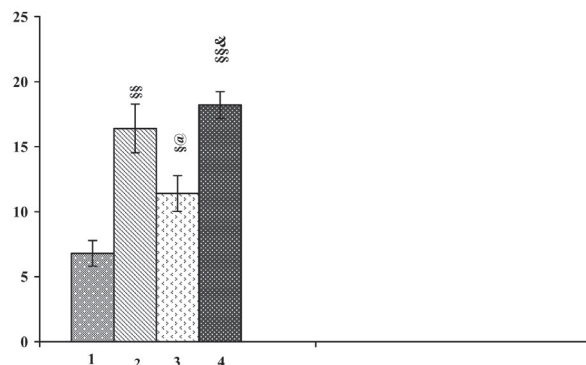


**Рис. 1.** Концентрація циркулюючого інсуліну, показники інсулінової резистентності у крові обстежених: \* –  $p<0,001$  порівняно з контрольною групою.

З рисунку 1 видно, що в обстежених хворих на ЦД 2-го типу та ДЛП концентрація циркулюючого інсуліну та коефіцієнт НОМА-ІР були вірогідно більшими, ніж у здорових осіб.

У таблиці 2 і на рис. 2-4 наведено дані щодо змін деяких показників метаболізму у хворих на ЦД 2-го типу та ДЛП після 3-місячного лікування симвастатином, полікозанолом, а також комбінованого призначення симвастатино з полікозанолом.

Встановлено, що використання у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП симвастатино у добовій дозі 20 мг протягом



**Рис. 2.** Ступінь зниження концентрації ІРІ в крові хворих після 3-місячного застосування симвастатино, полікозанолу та їх комбінації (%): § –  $p<0,05$ , §§ –  $p<0,001$  порівняно з контролем; @ –  $p<0,05$  порівняно з симвастатином; & –  $p<0,01$  порівняно з полікозанолом.

3 міс. (2-а група) сприяє вірогідному зменшенню концентрації ХСЛПНЩ у крові на 34,2% ( $p<0,001$ ), ТГ (-12,6%,  $p<0,05$ ), ЗХС (-21,8%,  $p<0,001$ ), ІРІ (-16,4%,  $p<0,001$ ); НОМА-ІР (-20,2%,  $p<0,001$ ) та збільшенню вмісту ХСЛПВЩ на 9,3% ( $p<0,001$ ).

Використання у комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДЛП полікозанолу у добовій дозі 20 мг протягом 3 міс. (3-я група) супроводжувалося вірогідним зменшенням концентрації ХСЛПНЩ у крові на 26,9% ( $p<0,001$ ), ЗХС (-17,1%,  $p<0,001$ ), ІРІ (-11,4%,  $p<0,001$ ); НОМА-ІР (-10,8%,  $p<0,05$ ); збільшенням вмісту ХСЛПВЩ (+8,4%,  $p<0,001$ ), але водночас не

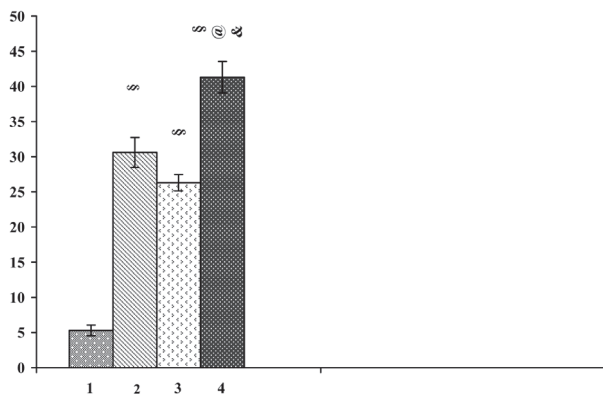
Таблиця 2

**Зміни деяких показників метаболізму у хворих на ЦД 2-го типу та ДЛП після 3-місячного лікування симвастатином, полікозанолом та їх комбінацією (D%,  $M\pm m$ )**

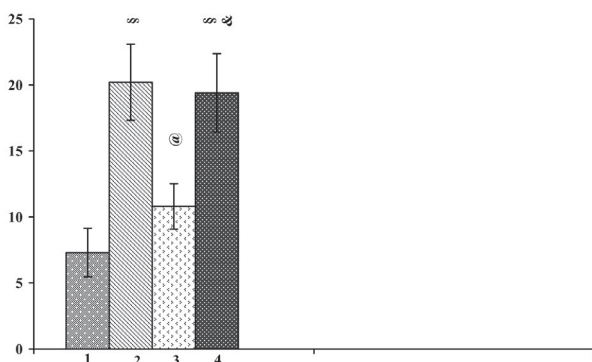
Показник	Хворі на ЦД 2-го типу із ДЛП (n=62)			
	базова терапія (n=15)	симвастатин (n=22)	полікозанол (n=13)	симвастатин + полікозанол (n=12)
	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-8,3±1,44	-34,2±2,64§§§	-26,9±2,49§§§	-41,6±1,32§§§; *, &&
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	+4,09±0,97	+9,3±0,98§§§	+8,4±0,63§§§	+14,9±0,82§§§; **; &&
ТГ, ммоль/л	-8,3±1,17	-12,6±1,22§	-9,4±1,95	-16,2±2,11§§; &&
ЗХС, ммоль/л	-6,9±1,01	-21,8±1,63§§§	-17,1±1,23§§§	-28,3±1,95§§§; *, &&&
ІРІ, мкМО/мл	-6,8±0,99	-16,4±1,87§§§	-11,4±1,37**	-18,2±1,02§§§; &&&

**Примітка:** § –  $p<0,05$ , §§ –  $p<0,01$ , §§§ –  $p<0,001$  порівняно з контролем; \* –  $p<0,05$ , \*\* –  $p<0,001$  порівняно з симвастатином; & –  $p<0,01$ , && –  $p<0,001$  порівняно з полікозанолом.





**Рис. 3.** Зміни показників КА в крові хворих після 3-місячного застосування симвастатину, полікозанолу та їх комбінації (%): § –  $p < 0,001$  порівняно з контролем; @ –  $p < 0,01$  порівняно з симвастатином; & –  $p < 0,001$  порівняно з полікозанолом.



**Рис. 4.** Зміни показників НОМА-ІР у крові хворих після 3-місячного застосування симвастатину, полікозанолу та їх комбінації (%): § –  $p < 0,001$  порівняно з контролем; @ –  $p < 0,001$  порівняно з симвастатином; & –  $p < 0,001$  порівняно з полікозанолом.

впливало на концентрацію ТГ ( $-9,4 \pm 1,95\%$ ,  $p > 0,05$ ). Отримані результати свідчать, що полікозанол справляє аналогічний статинам вплив на ліпідний обмін, концентрацію циркулюючого інсуліну та ступінь інсулінової резистентності. Необхідно зауважити, що полікозанол добре переноситься хворими, побічних ефектів не спостерігалось.

Результати дослідження стерпності терапії симвастатином, полікозанолом та їх комбінацією наведено у таблиці 3.

З огляду на те, що тривале приймання статинів може супроводжуватися розвитком побічних ефектів, пов'язаних головним чином із підвищенням активності АЛТ, АСТ і КФК, можливістю приєднання та/або прогресування рабдоміолізу та міопатії [2], пацієнтам із ЦД 2-го типу та ДЛП на тлі базової терапії призначали симвастатин у добовій дозі 10 мг і полікозанол у добовій дозі 20 мг протягом 3 міс. (4-а група). Встановлено, що комбіноване приймання симвастатину з полікозанолом справляє більш виражений позитивний вплив на ліпідний обмін, концентрацію циркулюючого інсуліну та параметри ІР, ніж використання симвастатину або полікозанолу як монотерапії (групи 2 і 3). Зокрема, спостерігалось більш виражене зменшення концентрації ХСЛПНЩ у крові – на 41,6% ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $-16,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), ЗХС ( $-28,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), ІРІ ( $-18,2\%$ ,  $p < 0,001$ ); НОМА-ІР ( $-19,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) та збільшення вмісту ХСЛПВЩ на 14,9% ( $p < 0,001$ ).

Відомо, що шляхами зниження ризику приєднання та/або прогресування ДЛП за ЦД 2-го типу є дієта, фізична активність, корекція специфічних метаболічних порушень (гіперглікемії, порушень ліпідного обміну), симптоматична терапія супутніх захворювань і синдромів. Для фармакотерапії ДЛП використовують статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотинуову кислоту та її похідні, препарати довголанцюгових  $\omega$ -3 та  $\omega$ -6 поліненасичених жирних кислот, інші лікарські засоби, що впливають на ліпідний обмін (полікозанол, препарати часнику тощо), або як альтернативу – їх поєднання з інгібіторами поглинання ХС [3, 8, 23].

Полікозанол, на відміну від статинів, які пригнічують активність ГМГ-КоА-редуктази, зменшує синтез холестерину в печінці з ацетату, а не з мевалонату (тобто на стадії перед утворенням мевалонаної кислоти) [46-48]. Крім того, він прискорює катаболізм ЛПНЩ у сироватці

Таблиця 3

**Оцінка стерпності 3-місячного застосування симвастатину, полікозанолу та їх комбінації хворими на ЦД 2-го типу з ДЛП (% випадків)**

Стерпність	Симвастатин (n=22)	Полікозанол (n=13)	Симвастатин + полікозанол (n=12)
добра	81,4%	97,8%	96,5%
задовільна	19,6%	2,2%	3,5%

крові. Вважається, що полікозанол здатний втручатися в "інтимні" процеси синтезу та деградації ГМГ-КоА-редуктази [17, 18]. До того ж встановлено, що в культурі фібробластів полікозанол поліпшує метаболізм ЛПНЩ, зокрема дозозалежно, активно впливає на процеси їх зв'язування, поглинання та деградації [26]. Показано, що призначення добровольцям із фізіологічним вмістом холестерину 10 мг/добу, 20 мг/добу полікозанолу протягом 4 тижнів супроводжується вірогідним зменшенням концентрації ЗХС і ТГ (10,7% і 11,3% відповідно), ХСЛПНЩ і збільшенням вмісту ХСЛПВЩ [21].

**Вплив полікозанолу на процеси окислення ЛПНЩ.** Результати досліджень *in vivo* та *in vitro* свідчать, що полікозанол сприяє зменшенню інтенсивності окислення ЛПНЩ. Зокрема, призначення щуром 250-500 мг/кг/добу полікозанолу протягом чотирьох тижнів супроводжувалося значним пригніченням процесів окислення ЛПНЩ, утворення ЛПНЩ і дієнових кон'югатів [19, 20].

**Вплив полікозанолу на стан агрегації тромбоцитів.** Повідомляється, що полікозанол пригнічує агрегацію тромбоцитів у здорових добровольців, а також у пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу. Зокрема, спостерігається зменшення концентрації в крові стабільного метаболіту тромбоксану  $A_2$  – тромбоксану  $B_2$  (ТХВ<sub>2</sub>) за відсутності негативного ефекту на продукцію простагліцину  $I_2$  (ПЦІ<sub>2</sub>). Результати дослідження, проведеного серед 87 добровольців, яким призначали полікозанол (5 мг, 10 мг, 25 мг або 50 мг на добу протягом 7 днів), показали, що полікозанол у добовій дозі 10 мг, 25 мг і 50 мг сприяє значному зменшенню агрегації тромбоцитів, викликаній аденозиндифосфатом (АДФ) і адреналіном, але не колагеном [20, 26]. У здорових добровольців, які отримували полікозанол (10 мг/добу протягом 15 днів), спостерігалось значне зменшення концентрації ТХВ<sub>2</sub>, агрегації тромбоцитів, зумовленої арахідоновою кислотою (АК) і колагеном, але не АДФ [20]. Полікозанол може мати переваги перед ацетилсаліциловою кислотою (АСК), оскільки сприяє зменшенню агрегації тромбоцитів, продукції ТХВ<sub>2</sub> і, водночас, не впливає на синтез ПЦІ<sub>2</sub>. Зокрема, показано, що призначення здоровим добровольцям плацебо (група А), або 20 мг полікозанолу (група В), або 100 мг АСК (група С), або 20 мг полікозанолу разом із 100 мг АСК (група D) протягом семи діб супроводжується більш вираженим зменшен-

ням агрегації тромбоцитів, зумовленої адреналіном і колагеном, у групах В і С, проте полікозанол, а не АСК, сприяв значному зменшенню АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Поєднання полікозанолу й АСК виявилось значно ефективнішим, ніж монотерапія АСК, у позитивному впливі на показники адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [20, 27].

Є свідчення, що полікозанол сприяє зменшенню параметрів агрегації тромбоцитів у пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу. Зокрема, призначення полікозанолу в дозі 10 мг протягом 30 днів супроводжувалося значним зменшенням параметрів агрегації, викликаній АК, колагеном і АДФ. Порівняльний аналіз ефективності правастатину (10 мг/добу) та полікозанолу (10 мг/добу) виявив, що полікозанол справляє більш виражені позитивні ефекти на показники агрегації тромбоцитів, індуковані високою та/або низькою концентрацією АК, колагеном та АДФ, порівняно з правастатином [20].

**Вплив полікозанолу на проліферацію гладеньком'язових клітин.** Призначення полікозанолу кролям з експериментальною моделлю атеросклерозу (5 або 25 мг/кг/добу протягом 15 днів) супроводжувалося зменшенням неоінтими в сонній артерії, що свідчить про пригнічення процесів проліферації НСМК [37]. Як видно з даних порівняльного дослідження ефективності ловастатину та полікозанолу на кролях з експериментальним атеросклерозом, полікозанол викликає вірогідно більші зміни площі неоінтими [20].

**Гіперхолестеринемія II типу.** Більшість рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень із полікозанолом (2-40 мг/добу) у пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу проведено серед хворих із показниками ЗХС > 6 ммоль/л, ХСЛПНЩ > 4 ммоль/л і ТГ < 4,52 ммоль/л. Повідомляється, що призначення полікозанолу сприяє суттєвому зниженню концентрації ЗХС, ХСЛПНЩ, співвідношення ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ і ТГ/ХСЛПНЩ і збільшенню вмісту ХСЛПВЩ. Показано, що зміни ліпідного спектра крові залежать від дози препарату, і найбільший позитивний ефект він справляє в дозі 20 мг/добу. Аналіз результатів короточасних досліджень (5 мг/добу або 10 мг/добу протягом 6 або 8 тижнів) виявив, що використання полікозанолу у хворих із гіперхолестеринемією II типу сприяє зниженню рівня ЗХС ~ на 13% і 16%, ХСЛПНЩ ~ на 17% і 21% відповідно. Призначення полікозанолу (20 мг/добу протягом 6 тижнів)

дозволило зменшити рівень ХСЛПНЩ на 30% і збільшити вміст ХСЛПВЩ ~ на 30%. Встановлено, що призначення полікозанолу (5 мг/добу або 10 мг/добу протягом 1 року) супроводжується зниженням концентрації ЗХС і ХСЛПНЩ впродовж цього періоду, а максимальний ефект досягається через 6-8 тижнів лікування [24].

**Пацієнти з гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем печінкових ферментів.** На відміну від статинів, не виявлено небажаних і/або негативних ефектів полікозанолу на функціональний стан печінки. Зокрема, показано, що використання полікозанолу (5 мг/добу або 10 мг/добу, або плацебо протягом 12 тижнів) у лікуванні хворих із первинною гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем печінкових ферментів супроводжується значним поліпшенням показників ліпідограми крові та не справляє негативного впливу на активність печінкових ферментів, а у низці випадків сприяє зниженню їх активності, що може свідчити про поліпшення функціонального стану печінки [20].

**Полікозанол і серцево-судинні захворювання.** На відміну від статинів, повідомлення про ефективність полікозанолу в лікуванні ССЗ і зниженні смертності пацієнтів є не численними. Повідомляється, що призначення хворим із верифікованою ІХС 5 мг полікозанолу двічі на добу (група А), або 5 мг полікозанолу двічі на добу в поєднанні зі 125 мг АСК (група В), або 125 мг АСК (група С) протягом 20 міс. сприяє позитивним змінам показників ліпідограми крові. Серед хворих групи А була незначна частка пацієнтів із прогресуванням функціональної ішемії, а значно частіше спостерігали часткову регресію ішемії міокарда. Крім того, толерантність до фізичного навантаження та функція лівого шлуночка значно поліпшились у групі А, на відміну від пацієнтів, які отримували АСК (група С). Обстеження хворих перед і після фізичного навантаження (тред-міле тест) продемонструвало зменшення частоти нападів стенокардії, появи ішемічного ST-сегмента. Ці переваги були найбільш вираженими у пацієнтів групи В (полікозанол у поєднанні з АСК) [25].

**Полікозанол і цукровий діабет 2-го типу.** Аналіз результатів рандомізованого, подвійно-сліпого, плацебо-контрольованого дослідження показав, що використання полікозанолу (5 мг двічі на добу протягом 12 тижнів) у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з гіперхолестеринемією сприяє зменшенню концентрації ЗХС, ХСЛПНЩ,

співвідношення ТГ/ХСЛПНЩ, ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ на 28,9%, 44,4%, 38,3%, і 51,6% відповідно, у той час як вміст ХСЛПВЩ збільшився на 23,5%. Крім того, знизився діастолічний артеріальний тиск (-5 мм рт. ст.), не виявлено негативного впливу на стан компенсації ЦД. В іншому рандомізованому, подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні встановлено, що призначення хворим на ЦД 2-го типу з гіперхолестеринемією полікозанолу (5 мг двічі на добу протягом 12 тижнів) сприяло вірогідному зменшенню вмісту ТГ і ХСЛПНЩ (17,5% і 21,8% відповідно) і незначному збільшенню концентрації ХСЛПВЩ ( $p > 0,05$ ), не супроводжувалося негативними змінами інших біохімічних параметрів крові, розвитком небажаних явищ. Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу (10 мг/добу) та ловастатину (20 мг/добу) у хворих на ЦД 2-го типу з гіперхолестеринемією показав, що полікозанол більш ефективно знижує концентрацію ЗХС і ХСЛПНЩ [24, 26].

Отже, отримані результати свідчать, що полікозанол у монотерапії та у комбінації зі статинами є високоефективним препаратом у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з порушеннями ліпідного обміну.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД 2-го типу та діабетичною (атерогенною) ДЛП спостерігається виражене підвищення концентрації циркулюючого ІРІ в крові та НОМА-ІР.

2. Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП симвастатину в добовій дозі 20 мг протягом 12 тижнів (на тлі базової терапії) сприяє зниженню рівня ЗХС на 21,8%, ХСЛНЩ – на 34,2%, ТГ – на 12,6%, зменшенню НОМА-ІР на 20,2%, збільшенню рівня ХСЛПВЩ на 9,3% і дозволяє досягти цільових рівнів ХСЛНВЩ у 81% випадків.

3. Полікозанол у дозі 20 мг/добу проявляє виражену гіполіпідемічну дію у хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП, яка проявляється вірогідним зменшенням концентрації ЗХС, ХСЛПНЩ, ІРІ, НОМА-ІР і збільшенням вмісту ХСЛПВЩ вже у перші 4 тижні приймання та утримується протягом 3-місячного курсу лікування.

4. Ефективність полікозанолу (20 мг/добу протягом 3 міс.) у лікуванні ДЛП, корекції параметрів ІР у хворих на ЦД 2-го типу є порівнянною з ефектом аналогічної дози симвастатину.

5. Використання у комплексному лікуванні

хворих на ЦД 2-го типу з ДЛП полікозанолу (20 мг/добу) у поєднанні зі симвастатином (10 мг/добу) протягом 12 тижнів (на тлі базової терапії) сприяє досягненню більш вираженого гіполіпідемічного ефекту, корекції параметрів інсулінової резистентності.

6. Полікозанол добре переноситься хворими, побічних ефектів не має. Зокрема, за час дослідження не виявлено суттєвих небажаних явищ, пов'язаних із вживанням препарату.

7. З огляду на відсутність побічних ефектів доцільно вважати, що полікозанол є практично незамінним фармакологічним агентом у комплексі профілактично-лікувальних засобів корекції дисліпопротеїнемії у хворих на ЦД 2-го типу.

8. Полікозанол є високоефективним препаратом у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з порушеннями ліпідного обміну. Отримані результати дозволяють рекомендувати призначення хворим на ЦД 2-го типу з ДЛП полікозанолу у дозі 20 мг на добу протягом 3 місяців.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Адипокіни* та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 6. – С. 71-78.
2. *Влияние* терапии аторвастатином на уровень секреторной фосфолипазы А2 группы IIА и модификацию ЛНП у пациентов с ишемической болезнью сердца / Пиркова А.А., Самойлова Е.В., Амелюшкина В.А. и др. // Кардиология. – 2007. – Т. 47, №4. – С. 37-40.
3. *Діабетична* кардіоміопатія / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов, Д.А. Єфімов, В.О. Сергієнко. – Львів – К.: Кварт, 2007. – 341 с.
4. *Зубкова С.Т.* Сердце при эндокринных заболеваниях / С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. – К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. – 200 с.
5. *Клинические* испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Морион, 2006. – 456 с.
6. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. *Сергієнко В.О.* Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, №2. – С. 205-216.
8. *Сергієнко В.О.* Довголанцюгові  $\omega$ -3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. НАМН України. – 2011. – Т. 17, №4. – С. 353-367.
9. *Сергієнко В.О.* Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власних досліджень) / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 630-650.
10. *Скибчик В.А.* Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті / В.А. Скибчик, Т.М. Соколоменчук. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2005. – 167 с.
11. *Соколов Е.І.* Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті / Е.І. Соколов // Тер. арх. – 2005. – №12. – С. 9-13.
12. *A pharmaco-economic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain* / Tarraga-Lopez P.J., Celada-Rodriguez A., Cerdan-Oliver M. et al. // Pharmacoeconomics. – 2005. – Vol. 23, №3. – 275-287.
13. *A pharmaco-economic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain* / Tarraga-Lopez P.J., Celada-Rodriguez A., Cerdan-Oliver M. et al. // Pharmacoeconomics. – 2006. – Vol. 24, № 1. – 106.
14. *Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial* / Berthold H.K., Unverdorben S., Degenhardt R. et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 295, №19. – P. 2262-2269.
15. *Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia* / Castano G., Fernandez L., Mas R. et al. // Drugs. – 2005. – Vol. 6, №4. – P. 207-219.
16. *Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance, adipokine levels and inflammatory markers in hypercholesterolaemic patients* / Ando H., Sugimoto K., Yanagihara H. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2008. – Vol. 35, №7. – P. 1012-1017.
17. *Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus* / Castano G., Menendez R., Mas R. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. – 2002. – Vol. 22, №3-4. – P. 89-99.
18. *Effects of policosanol 20 versus 40 mg/day in the treatment of patients with type II hypercholesterolemia: a 6-month double-blind study* / Castano G., Mas R., Fernandez L. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. – 2001. – Vol. 21, №1. – P. 43-57.
19. *Gouni-Berthold I.* Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent / I. Gouni-Berthold, H.K. Berthold // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 142, Issue 2. – P. 356-365.
20. *Janikula M.* Policosanol: A new treatment for cardi-



- ovascular disease? // *Altern. Med. Rev.* – 2002. – №7(3). – P. 203-217.
21. *Kassis A.N.* Lack of cholesterol-lowering efficacy of Cuban sugar cane policosanols in hypercholesterolemic persons // *A.N. Kassis, P.J. Jones / Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 84, №5. – P. 1003-1008.
  22. *Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and LDL-C goal attainment among elderly patients treated with rosuvastatin compared with other statins in routine clinical practice / Harley C.R., Gandhi S., Blasetto J. et al. // Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 5, №3. – P. 185-194.
  23. *Martinez-Hervas S.* Significance of LDL-C lowering therapy in diabetic patients / *S. Martinez-Hervas, R. Carmena, J.F. Ascaso // Clin. Lipid.* – 2011. – Vol. 6, №4. – P. 389-399.
  24. *Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols / Chen J.T., Wesley R., Shamburek R.D. et al. // Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25, №2. – P. 171-183.
  25. *Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction / C.P. Marinangeli, P.J. Jones, A.N. Kassis, M.N. Eskin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 259-267.
  26. *Reiner Z.* Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients // *Z. Reiner, E. Tedeschi-Reiner, Z. Romic // Clin Drug Investig.* – 2005. – Vol. 25, №11. – P. 701-707.
  27. *Sugar cane policosanols failed to lower plasma cholesterol in primitive, diet-resistant hypercholesterolaemia: a double blind, controlled study / Francini-Pesenti F., Brocadello F., Beltramolli D. et al. // Complement Ther. Med.* – 2008. – Vol. 16, №2. – P. 61-65.
  28. *World medical association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects.* – WMA, 2004. – 32 p.

### РЕЗЮМЕ

**Сравнительный анализ эффективности поликозанола и симвастатина в коррекции нарушений липидного обмена и параметров инсулиновой резистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа с дислиппротеинемией**

**А.А. Сергиенко, В.А. Сергиенко, М.Е. Гоцко, А.М. Урбанович, В.Б. Сегин**

Целью исследования был сравнительный анализ влияния поликозанола, симвастатина и комбинации этих препаратов на динамику показателей липидного обмена, циркулирующего инсулина, инсулиновой резистентности (ИР) у больных СД 2-го типа с дислиппротеинемией (ДЛП). Обследованы 62 больных СД 2-го типа с ДЛП. В крови определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотнос-

ти (ХСЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП); содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ), показатели ИР. Установлено, что у больных СД 2-го типа и ДЛП наблюдается отчетливое повышение концентрации циркулирующего ИРИ в крови, показателей ИР. Поликозанол в дозе 20 мг/сутки проявляет выраженное гипополипидемическое действие, которое проявляется достоверно значимым снижением концентрации ОХС, ХСЛПНП, ИРИ, коррекцией параметров ИР и увеличением содержания ХСЛПВП уже в первые 4 недели лечения и сохраняется в течение 3-месячного курса лечения. Эффективность поликозанола (20 мг/сутки в течение 3 мес.) в лечении ДЛП, коррекции параметров ИР у больных СД 2-го типа сопоставима с таковой аналогичной дозы симвастатина. Использование в комплексном лечении больных СД 2-го типа и ДЛП поликозанола (20 мг/сутки) в сочетании с симвастатином (10 мг/сутки) в течение 12 недель способствует достижению более выраженного гипополипидемического эффекта, коррекции параметров ИР.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, дислиппротеинемия, инсулиновая резистентность, поликозанол, симвастатин.

### SUMMARY

**Comparative analysis of policosanols and simvastatin effectiveness in the correction of lipid parameters disorders and insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipoproteinemia**

**A. Serhiyenko, V. Serhiyenko, M. Hotsko, A. Urbanovich, V. Segin**

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of policosanols and simvastatin monotherapy effectiveness and their combination on the dynamics of lipid metabolism, circulating insulin, insulin resistance (IR) parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and dyslipoproteinemia (DLP). The study involved 62 patients with type 2 DM and DLP. In the blood of patients, the levels of total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL) the content of immunoreactive insulin (IRI), the indicators of IR. Found that in patients with type 2 DM and DLP been a distinct increase in circulating levels of IRI, IR indices. Policosanols at 20 mg/day shows expressive lipid-lowering effect, which manifests itself fairly significant reduction in TC concentration, HSLPNP circulating IRI correction parameters TS and increasing content HSLPVG in the first week of the 4th of appointment and maintained over a 3-month course of treatment. The effectiveness of policosanols (20 mg/day for 3 months) in the treatment of birefringence, the correction parameters of IR in patients with type 2 DM compared with the same dose of simvastatin. The use in treatment of patients with type 2 DM and DLP policosanols (20 mg / day) in combination with simvastatin (10 mg / day) for 12 weeks, contributes to a more pronounced lipid-lowering effect, the correction parameters of IR..

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, dyslipoproteinemia, insulin resistance, policosanols, simvastatin.

Дата надходження до редакції 17.02.2013 р.