

# ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ СИМВАСТАТИНУ В КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*В.А. Чернишов, О.Г. Гапонова*

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків*

**Ключові слова:** дисліпідемія, симвастатин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу.

Серед чинників підвищеного ризику виникнення атеросклерозу у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу найбільш значущим є дисліпідемія (ДЛП) [21]. Найхарактернішими і загальними кількісними ознаками ДЛП у хворих на ЦД 2 типу є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які є основними носіями ТГ у кровотоці, зниження рівня холестерину (ХС) антиатерогенної фракції — ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), та постпрандіальна гіперліпідемія. Ці ознаки виявляють приблизно у 20 % хворих [5, 14, 21]. Якісні розлади ліпідного обміну при ЦД 2 типу зумовлюють дрібні щільні ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), які мають виражені атерогенні властивості, а також ліпопротеїди, збагачені значною кількістю ТГ (ліпопротеїдів проміжної щільності, маленьких за розмірами ЛПДНЩ, залишків (ремнантів) ЛПДНЩ та хіломікронів) [14]. Отже, порушення ліпідного обміну при ЦД вирізняються змінами співвідношення фракцій ХС у складі ЛПНЩ і ЛПДНЩ та ЛПВЩ, а також підвищенням концентрації ТГ [8].

Останніми роками результати численних досліджень і мета-аналізів послідовно продемонстрували важливе значення контролю за ліпідним профілем для зниження ризику серцево-судинної патології. Абсолютна більшість таких досліджень свідчить про пріоритетність статинів у корекції ДЛП, а отже, і зменшенні сукупного кардіоваскулярного ризику. Це стосується й популяції пацієнтів із ЦД — низка субаналізів у великих дослідженнях (4S, HPS, CARE, TNT, ASCOT-LLA) і окремі роботи, присвячені застосуванню статинів у хворих на діабет (ASPEN, CARDS), підтвердили значний профілактичний ефект цих препаратів [13].

Важливим питанням терапії статинами у хворих на ЦД є різна гіполіпідемічна відповідь на лікування, яка може залежати від різних чинників. Виявлення їх має певне практичне значення, оскільки

усунення чинників, які знижують ефективність застосування статинів, сприятиме підвищенню ефективності корекції ДЛП і відповідно зниженню ризику виникнення ускладнень.

Мета роботи — визначити чинники, що впливають на ефективність корекції ДЛП симвастатином у хворих на ЦД 2 типу з ішемічною хворобою серця (ІХС).

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У дослідженні брали участь 47 чоловіків з верифікованою ІХС віком від 39 до 62 років (середній вік  $51,7 \pm 1,9$  року) з ДЛП, із яких 22 (46,8 %) пацієнти страждали на ЦД 2 типу з середньою тривалістю  $(7,3 \pm 1,1)$  року. Хворі на ЦД 2 типу за середнім віком ( $54,3 \pm 1,5$  року) суттєво не відрізнялися від пацієнтів з ІХС без діабету ( $49,1 \pm 2,3$  року). Всі запрошені особи дали добровільну згоду на участь у дослідженні й перебували під динамічним спостереженням у відділі популяційних досліджень Інституту терапії імені Л.Т. Малої.

Клінічним виявом хвороби у всіх залучених в дослідження пацієнтів була стабільна стенокардія напруження I—III функціональних класів. Чинники ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС, які брали участь у дослідженні, наведено в табл. 1.

З приводу стабільної стенокардії та артеріальної гіпертензії пацієнтам призначено комбіновану антиангінальну й антигіпертензивну терапію, зокрема в 28 (59,6 %) випадках нітрати пролонгованої дії, в 39 (82,9 %) — кардіоселективні  $\beta$ -адреноблокатори, в 40 (85,1 %) — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, в 7 (14,9 %) — блокатори рецепторів ангіотензину II, в 11 (23,4 %) — антагоністи кальцію і в 47 (100,0 %) — «Аспірин». Для корекції порушень вуглеводного обміну 10 хворих на ЦД 2 типу (21,3 %) приймали метформін, 9 (19,1 %) — гліклазид і 3 (6,4 %) — гліметірид.

Усім залученим у дослідження пацієнтам визначали вміст в сироватці крові загального холестерини-

Таблиця 1. Чинники ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС

Чинник ризику	З ЦД 2 типу (n = 22)	Без ЦД 2 типу (n = 25)
Постінфарктний кардіосклероз	9 (40,9 %)	11 (44 %)
Обтяжена за серцево-судинними захворюваннями спадковість	13 (59,1 %)	15 (60 %)
Артеріальна гіпертензія	19 (86,4 %)	18 (72 %)
Куріння	12 (54,5 %)	16 (64 %)
Споживання алкоголю	10 (45,4 %)	17 (68 %)
Надлишкова маса тіла	12 (54,5 %)	13 (52 %)
Ожиріння	10 (45,4 %)	8 (32 %)
Дисліпідемія: фенотип Іа	7 (31,8 %)	16 (64 %)
ІЬ	3 (13,6 %)	1 (4 %)
ІV	5 (22,7 %)	2 (8 %)
Іа + ГАХС	2 (9,1 %)	1 (4 %)
ІЬ + ГАХС	2 (9,1 %)	1 (4 %)
ІV + ГАХС	3 (13,6 %)	4 (16 %)

Примітка. ГАХС — гіпоальфахолестеринемія.

ну (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ ферментативним методом [6] на автоаналізаторі Humagreader (Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми Human (Німеччина). Для поглибленої характеристики ДЛП додатково обчислювали вміст ХС у складі ЛПНЩ за формулою W.T. Friedewald [11]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22),$$

де ТГ/2,22 — це вміст ХС у складі ЛПДНЩ в ммоль/л.

Концентрацію ХС у складі не-ЛПВЩ (ЛПДНЩ + ЛПНЩ) визначали за різницею ЗХС і ХС ЛПВЩ. Також додатково обчислювали співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і коефіцієнт атерогенності (КА) за відомою формулою [16]:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}.$$

Оскільки відмінною рисою ДЛП, що асоціюється з ЦД 2 типу, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ, визначали співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що характеризує внесок ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ у утворення ЛПВЩ [23].

Фенотип ДЛП встановлювали за класифікацією D.S. Fredrickson із сучасним доповненням [7]. З метою корекції ДЛП всім хворим призначено симвастатин 20 мг/добу через 30 хв після вечері протягом 12 тиж на тлі дотримання дієти, яка відповідає рекомендаціям Європейської кардіологічної спілки (ESC) і Європейської спілки з атеросклерозу (EASD) [1].

Досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих контролювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2007) та Менеджменту з лікування дисліпідемій ADA і ACC (2008) для пацієнтів високого кардіометаболічного ризику [25, 29].

З метою уточнення потенційного впливу маси тіла на ефективність гіполіпідемічної терапії хворих розподілили за індексом маси тіла (ІМТ), або індексом Кетле, який обчислювали за співвідношенням маси тіла (кг) до зросту (м), піднесеного у квадрат [17]. Для вивчення потенційного впливу гіперглікемії на ефективність застосування симвастатину визначали рівні глюкози глюкозооксидазним методом [6]. Гіперглікемією вважали рівень глюкози натще, що перевищував 6,0 ммоль/л. Для уточнення впливу куріння на ефективність корекції ДЛП симвастатином пацієнтів розподіляли за наявністю чи відсутністю цієї шкідливої звички.

Функціональний стан печінки в динаміці гіполіпідемічної терапії оцінювали за рівнями печінкових трансаміназ, білірубину, які визначали спектрофотометричним методом, лужної фосфатази — ферментативним методом на автоаналізаторі [6].

У дослідження не залучали хворих з гострим коронарним синдромом, декомпенсованим ЦД, порушенням функції печінки та нирок, дисфункцією щитоподібної залози.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм SPSS. Для груп обчислювали середні значення показників та стандартні похибки ( $M \pm m$ , де  $M$  — середня величина,  $m$  — її стандартна похибка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна — Утні та Краскела — Уоллеса для незалежних вибірок. Щоб порівняти групи за частотою ознак, використовували критерій Фішера ( $\phi$ ). Кореляційні зв'язки визначали за коефіцієнтом кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Про вірогідність змін показників до та після лікування дізнавалися за непараметричним критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз з обчисленням коефіцієнта регресії  $R^2$ . Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості ( $p$ ) не перевищував 0,05 [2].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать дані табл. 2, початкові середні рівні ліпідів крові у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу вірогідно не відрізнялися від аналогічних у групі хворих без діабету. При супутньому ЦД простежувалася тенденція до гіпертригліцеридемії та гіпоальфахолестеринемії (ГАХС). У 13 (59,1 %) пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено підвищені рівні ТГ, а випадків ГАХС серед хворих на ЦД 2 типу було дещо більше (31,8 %), ніж серед пацієнтів без діабету (24 %).

Згідно з рекомендаціями ESC, EASD (2007), статини є препаратами першої лінії при підвищеному рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД [14].

Таблиця 2. Гіполідемічні ефекти симвастатину (20 мг/добу) у хворих на ІХС із ЦД 2 типу та без нього ( $M \pm m$ )

Показник ліпідного обміну	З ЦД 2 типу (n = 22)			Без ЦД 2 типу (n = 25)		
	До лікування	Після 12 тиж лікування	p	До лікування	Після 12 тиж лікування	p
ЗХС, ммоль/л	6,35 ± 0,31	5,03 ± 0,48	< 0,05	6,28 ± 0,22	4,69 ± 0,61	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00 ± 0,10	1,09 ± 0,21	> 0,05	1,08 ± 0,05	1,20 ± 0,09	> 0,05
КА	5,35 ± 0,41	3,62 ± 0,63	< 0,05	4,92 ± 0,28	2,96 ± 0,71	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,92 ± 0,29	1,43 ± 0,11	> 0,05	1,68 ± 0,23	1,26 ± 0,10	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,49 ± 0,22	3,30 ± 0,31	< 0,01	4,44 ± 0,19	2,92 ± 0,46	< 0,01
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,35 ± 0,43	3,94 ± 0,28	< 0,01	5,19 ± 0,18	3,49 ± 0,68	< 0,01
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	4,48 ± 0,51	3,03 ± 0,47	< 0,05	4,11 ± 0,25	2,46 ± 0,53	< 0,05
ТГ/ХС ЛПВЩ	1,89 ± 0,29	1,36 ± 0,33	> 0,05	1,56 ± 0,27	1,08 ± 0,32	> 0,05

В основі механізму дії статинів лежить часткова зворотна блокада ферменту гідрокси-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, що відповідає за внутрішньоклітинний синтез ХС. Зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС сприяє відновленню та підвищенню функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, забезпечує збільшення плазматичного кліренсу останніх і зниження рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 25—40 %. На тлі терапії статинами спостерігається помірне підвищення ХС ЛПВЩ на 5—15 % і зниження рівня ТГ на 10—40 % [15].

У хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу після застосування симвастатину 20 мг/добу протягом 12 тиж для корекції ДЛП вірогідно знизилася рівні ЗХС на 20,8 % ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ — на 26,5 % ( $p < 0,01$ ) і ХС не-ЛПВЩ — на 26,3 % ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 2). Спостерігалася тенденція до зниження сироваткового вмісту ТГ на 25,5 % та підвищення концентрації ХС ЛПВЩ на 9,0 % (відмінності невірогідні;  $p > 0,05$ ), тенденція до зменшення величини співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ на 28,4 % ( $p > 0,05$ ), що є важливим, оскільки доцільнішою в корекції ДЛП у пацієнтів з метаболічним синдромом або ЦД 2 типу з категорії високого кардіоваскулярного ризику має бути гіполідемічна терапія, спрямована на нормалізацію співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ з урахуванням особливостей діабетичної ДЛП [34, 35].

Завдяки вірогідному зниженню рівня ЗХС у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу під впливом симвастатину 20 мг/добу вірогідно зменшилися величини КА на 32,4 % ( $p < 0,05$ ). Гіпохолестеринемічний ефект симвастатину, що виявився вірогідним зниженням сироваткового вмісту ХС ЛПНЩ, сприяв позитивним змінам величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, зокрема її зниженню на 31,8 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшен-

ня надходження ХС до периферичних тканин на тлі тенденції до поліпшення його виведення.

У пацієнтів з ІХС без ЦД 2 типу попри таку саму добову дозу симвастатину (20 мг) і однаковий термін застосування препарату (12 тиж) відповідь ліпідного спектра крові на гіполідемічну терапію була більше вираженою (див. табл. 2). Так, вміст ЗХС у сироватці крові вірогідно знизився на 25,3 % ( $p < 0,05$ ) переважно за рахунок більше вираженого зменшення вмісту ХС у складі ЛПНЩ (на 34,2 %;  $p < 0,01$ ). У цій групі хворих під впливом симвастатину спостерігалася помітніша тенденція до підвищення ХС ЛПВЩ (на 11,3 %, відмінності невірогідні;  $p > 0,05$ ) і майже однакова порівняно з хворими на ЦД 2 типу тенденція до зниження сироваткової концентрації ТГ (на 24,9 % проти 25,5 %;  $p > 0,05$ ). Завдяки таким змінам у хворих на ІХС без ЦД 2 типу виявлялася істотніша тенденція до зниження величини співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ (на 30,7 % проти 28,4 %;  $p > 0,05$ ). Вміст ХС не-ЛПВЩ у цій групі пацієнтів знизився більше, ніж у хворих на ЦД 2 типу (на 32,7 % ( $p < 0,05$ ) проти 26,3 % ( $p < 0,01$ )) переважно завдяки зниженню ХС у складі ЛПНЩ (на 34,2 % проти 26,5 %;  $p < 0,01$ ). Виражена гіпохолестеринемічна дія симвастатину при ІХС без ЦД 2 типу також виявилася у помітнішому зменшенні величини КА (на 36,9 % ( $p < 0,05$ ) проти 32,4 % ( $p < 0,05$ )) та співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ (на 39,8 % ( $p < 0,01$ ) проти 31,8 % ( $p < 0,05$ )).

У нашому дослідженні після застосування добової дози симвастатину 20 мг зниження сироваткового вмісту ТГ не було вірогідним, що, можливо, пов'язано з відсутністю істотно підвищеного початкового рівня показника. В роботах з вивчення дії симвастатину та інших статинів відсоток зниження ТГ залежав від початкового значення показника [33]: що вищий початковий рівень ТГ, то більший відсоток його зниження під впливом статинів.

У більшості відкритих досліджень із залученням незначної кількості пацієнтів підвищення рівня ХС ЛПВЩ після лікування симвастатином становило приблизно 8—14 % і, як правило, не досягало статистичної вірогідності. Продемонстровано, що вплив симвастатину на рівень ХС ЛПВП залежить від його початкового значення: що нижче, то більший відсоток підвищення [20, 32]. У нашому дослідженні середні початкові рівні ХС ЛПВЩ коливалися в межах 1,00—1,08 ммоль/л, тобто не відповідали ГАХС, коли рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків зазвичай нижчий 1,0 ммоль/л. Лише у хворих на ІХС без діабету простежувалася більше виражена тенденція до підвищення цього показника після застосування добової дози симвастатину 20 мг (на 11,3 % проти 9,0 % у хворих на ЦД 2 типу;  $p > 0,05$ ). Імовірно, це пов'язано також з якісними змінами, які спостерігаються у структурі ЛПВЩ в осіб із ЦД 2 типу у вигляді гліколізування апобілків, перекисного окиснення, збільшення вмісту в них ТГ та підвищення концентрації дрібних, щільних ЛПВЩ. Ці зміни порушують ХС-акцепторну функцію ЛПВЩ і можуть сприяти менш ефективному підвищенню вмісту ХС у складі останніх у разі гіполіпідемічних втручань [21].

Завдяки широкому використанню статинів у європейських країнах покращився контроль за дисліпідемією, зросла кількість хворих, які приймають статини (18 % в EUROASPIRE I, 67 % в EUROASPIRE II і 87 % в EUROASPIRE III,  $p < 0,001$ ). Однак 50 % пацієнтів все ще не досягають рекомендованих цільових рівнів ліпідів [4].

У нашому дослідженні застосування симвастатину 20 мг/добу протягом 12 тиж сприяло досягненню цільових рівнів ліпідів крові при ІХС із супутнім ЦД 2 типу у 8 (36,4 %) випадках, тоді як у пацієнтів з ІХС без діабету цільових рівнів ліпідів вдалося досягти 11 (44 %) із 25 хворих.

Таким чином, отримані дані свідчать про різну гіполіпідемічну відповідь на однакову добову дозу симвастатину і однаковий термін лікування у хворих на ІХС з діабетом і без нього. Все це дає змогу припустити існування певних чинників, що впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії. Серед імовірних причин можуть бути погане сприймання хворими гіполіпідемічної терапії та недотримання дієти. В умовах порушення дієтичних рекомендацій статини гірше пригнічують фермент ГМГ-КоА редуктазу, і тоді гіпохолестеринемічний ефект виявляється недостатнім незалежно від дози використаного препарату [12]. Можливий також вплив внутрішніх чинників, зокрема низького рівня біосинтезу ХС у печінці та низької активності ГМГ-КоА редуктази [30].

Аналіз впливу такої шкідливої звички, як куріння, на гіполіпідемічну ефективність симвастатину 20 мг/добу, продемонстрував, що у хворих без ЦД 2 типу і з тютюнокурінням в анамнезі препарат ефективніше знижував рівень ЗХС порівняно з пацієнтами, які страждали на діабет і курили (на 26,5 % проти 22,1 % відповідно;  $p = 0,014$ ). У підгрупі пацієнтів-курців із ЦД 2 типу спостерігалася

менш ефективне зниження КА порівняно з тими, хто не курив ( $3,64 \pm 0,23$  проти  $2,97 \pm 0,23$ ;  $p = 0,026$ ). Інтегральне співвідношення атерогенезу ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ також недостатньо знижувалося на тлі тютюнокуріння у хворих на ІХС із ЦД 2 типу ( $3,15 \pm 0,22$  проти  $2,45 \pm 0,11$  у пацієнтів без цієї звички в анамнезі;  $p = 0,018$ ).

Регресійний аналіз (використано методи множинної і лінійної регресії) показав, що незалежно від наявності діабету в курців ступінь зниження КА залежав від початкової величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ( $R^2 = 0,353$ ;  $p < 0,01$ ), а зменшення вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ і ХС не-ЛПВЩ — від відповідних початкових значень цих показників ( $R^2 = 0,528$  ( $p < 0,01$ ) і  $R^2 = 0,462$  ( $p < 0,01$ )). У разі відсутності тютюнокуріння в анамнезі у пацієнтів обох груп (з ЦД 2 типу і без нього) динаміка рівня ХС ЛПНЩ додатково залежала від початкового вмісту в сироватці крові ЗХС ( $R^2 = 0,358$ ;  $p < 0,001$ ), а зниження концентрації ХС не-ЛПВЩ при застосуванні симвастатину 20 мг/добу — ще й від початкового значення КА ( $R^2 = 0,380$ ;  $p < 0,001$ ).

Як свідчать дані регресійного аналізу, на динаміку інших досліджених показників ліпідного обміну і ліпідних співвідношень впливали їхні початкові рівні незалежно від тютюнокуріння в анамнезі. Але це не дає підстав остаточно заперечувати вплив куріння на ДЛП через дисметаболічний стрес, що спричиняється не тільки монооксидом вуглецю, а й практично усіма компонентами цигаркового диму, здатних втручатися в обмін речовин [3].

Таким чином, рівень ЗХС крові, величини КА й співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ знижуються у курців з діабетом менш ефективно порівняно з хворими без ЦД і куріння в анамнезі. Попри залежність зниження ліпідів крові від початкових показників ліпідного обміну в обстежених-курців відомо, що тютюнокуріння супроводжується змінами співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ на користь збільшення частки атерогенних ліпопротеїдів і належить до самостійних чинників, що визначають низький рівень ХС ЛПВЩ [28]. Імовірно, саме із зазначеними змінами пов'язане послаблення гіпохолестеринемічних ефектів симвастатину у курців із ЦД 2 типу.

Аналіз впливу маси тіла пацієнта на ефективність застосування симвастатину в корекції ДЛП не продемонстрував при ІХС без ЦД 2 типу вірогідних відмінностей між показниками ліпідного профілю залежно від ІМТ. Це пояснюється тим, що серед хворих на ІХС без ЦД 2 типу було лише 4 (16 %) особи з нормальним ІМТ. У групі обстежених з ІХС і ЦД 2 типу осіб з нормальним ІМТ не було. В підгрупі хворих на ЦД 2 типу з ожирінням ( $ІМТ > 30$  кг/м<sup>2</sup>) виявлено вищий початковий вміст ЗХС у сироватці крові, ніж у пацієнтів з надлишковою масою тіла (НМТ;  $ІМТ 25—29,9$  кг/м<sup>2</sup>) — ( $6,73 \pm 0,24$ ) проти ( $5,97 \pm 0,19$ ) ммоль/л ( $p = 0,025$ ). Аналогічні відмінності спостерігалися стосовно КА ( $5,81 \pm 0,26$  проти  $4,88 \pm 0,29$ ;  $p = 0,027$ ) і ХС не-ЛПВЩ ( $5,75 \pm 0,23$  проти ( $4,93 \pm 0,19$ ) ммоль/л;  $p = 0,015$ ).



Призначення симвастатину 20 мг/добу пацієнтам з НМТ і ожирінням супроводжувалося різною відповіддю ліпідного спектра крові на гіполіпідемічну терапію. Встановлено, що ожиріння знижує ефективність симвастатину. При цьому зменшується гіпохолестеринемічна спроможність препарату і його здатність знижувати сироватковий вміст ТГ та підвищувати концентрацію ХС ЛПВЩ. Так, зниження рівнів ЗХС при ожирінні і НМТ становило відповідно 21,4 і 25,1 % ( $p < 0,05$ ) та відбувалося переважно за рахунок зменшення вмісту ХС у складі ЛПНЩ (на 27,7 % ( $p < 0,05$ ) проти 33,0 % ( $p < 0,001$ )). Зниження концентрації ТГ і підвищення рівня ХС ЛПВЩ носило характер тенденції, менш помітної при ожирінні (на 23,8 і 26,5 % для ТГ ( $p < 0,05$ ) і 8,8 та 11,4 % — для ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ )). Послаблення гіпохолестеринемічної дії симвастатину при ожирінні порівняно з НМТ почалося на динаміці КА (зниження на 31,1 % ( $p < 0,05$ ) проти 38,1 % ( $p < 0,01$ )), а також на змінах концентрації ХС не-ЛПВЩ (зменшення на 28,8 % ( $p < 0,05$ ) проти 30,1 % ( $p < 0,01$ ) відповідно). Співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ при ожирінні також знижувалося меншою мірою порівняно з НМТ (на 33,6 % ( $p < 0,05$ ) проти 38,0 % ( $p < 0,05$ )). Відчутнішою була тенденція до зниження величини співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ у пацієнтів з НМТ (показник знизився на 31,5 %;  $p < 0,05$ ) на відміну від осіб з ожирінням (на 27,5 %;  $p > 0,05$ ).

У хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу у разі застосування симвастатину 20 мг/добу ступінь підвищення ХС ЛПВЩ корелював з ІМТ ( $\rho = -0,369$ ;  $p < 0,05$ ). Спостерігався взаємозв'язок між початковим середнім рівнем ТГ і ступенем його зниження після лікування та ІМТ ( $\rho = 0,330$  ( $p < 0,05$ ) і  $\rho = 0,384$  ( $p < 0,05$ ) відповідно).

Для детальнішого уточнення потенційного впливу ІМТ на динаміку показників ліпідного обміну протягом 12 тиж вживання симвастатину використано регресійний аналіз (методи множинної і лінійної регресії). Встановлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу ІМТ впливав лише на динаміку інтегрального співвідношення атерогенезу ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ( $R^2 = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ). В осіб із ЦД 2 типу і НМТ на ступінь зниження цього співвідношення додатково впливав початковий рівень ТГ ( $R^2 = 0,470$ ;  $p < 0,001$ ). У разі поєднання ЦД 2 типу з ожирінням динаміка співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ додатково корелювала з віком пацієнта ( $R^2 = 0,332$ ;  $p < 0,01$ ) і початковою величиною показника ( $R^2 = 0,392$ ;  $p < 0,01$ ).

У хворих з НМТ і ожирінням на тлі ЦД 2 типу зниження вмісту ЗХС крові залежало від початкових значень ХС не-ЛПВЩ ( $R^2 = 0,306$  ( $p < 0,01$ ) і  $R^2 = 0,591$  ( $p < 0,001$ ) відповідно).

На зниження величини КА після застосування симвастатину 20 мг/добу в пацієнтів із ЦД 2 типу з НМТ впливали початкові значення КА і рівень ТГ до призначення гіполіпідемічного лікування ( $R^2 = 0,375$  ( $p < 0,001$ ) і  $R^2 = 0,349$  ( $p < 0,001$ ) відповідно). При ожирінні у пацієнтів із ЦД 2 типу на зменшення КА при застосуванні симвастатину

впливала початкова величина співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ( $R^2 = 0,362$ ;  $p < 0,01$ ).

Ступінь зниження вмісту ХС у складі ЛПНЩ під впливом гіполіпідемічної терапії симвастатином 20 мг/добу у хворих на ЦД 2 типу з НМТ і ожирінням залежала відповідно від початкових рівнів ТГ ( $R^2 = 0,356$ ;  $p < 0,01$ ) і ХС ЛПНЩ ( $R^2 = 0,348$ ;  $p < 0,01$ ).

При ЦД 2 типу і НМТ концентрація ХС не-ЛПВЩ наприкінці лікування симвастатином залежала від початкового рівня ТГ ( $R^2 = 0,366$ ;  $p < 0,01$ ), тоді як у осіб з діабетом і ожирінням цей показник більшою мірою підпадав під вплив початкової концентрації ХС (ЛПДНЩ + ЛПНЩ) ( $R^2 = 0,410$ ;  $p < 0,001$ ).

У хворих на ІХС без ЦД 2 типу попри переважання осіб з НМТ і ожирінням (лише 4 особи мали нормальний ІМТ) не виявлено впливу ІМТ на ефективність зниження будь-яких показників ліпідного обміну чи ліпідних співвідношень. Ефективність корекції ДЛП симвастатином визначалася добовою дозою препарату ( $R^2 = 0,375$ ;  $p < 0,01$ ) і початковими рівнями ліпідів крові (для ЗХС  $R = 0,552$  ( $p < 0,001$ ), для ХС ЛПНЩ —  $R^2 = 0,497$  ( $p < 0,001$ ), для ХС не-ЛПВЩ —  $R^2 = 0,451$  ( $p < 0,001$ ), для ТГ —  $R^2 = 0,398$ ;  $p < 0,01$ ). Не виявлено впливу глікемії на гіполіпідемічну ефективність симвастатину при ІХС без діабету.

Гіперглікемія натще у пацієнтів із ЦД 2 типу знижувала гіпотригліцеридемічну дію симвастатину ( $R^2 = 0,601$ ;  $p < 0,001$ ) і здатність препарату підвищувати вміст ХС у складі ЛПВЩ ( $R^2 = 0,505$ ;  $p < 0,001$ ).

Отримані дані свідчать, що метаболічні особливості ДЛП, яка виникає на тлі синдрому інсуліно-резистентності, можуть впливати на гіполіпідемічну ефективність симвастатину, використаного для її корекції в добовій дозі 20 мг. Ці метаболічні особливості поєднують низку метаболічних процесів, що відбуваються при синдромі ІР. В печінці посилюються синтез і секреція ЛПДНЩ, наслідком чого є підвищення рівнів у крові ТГ, ХС ЛПНЩ та їхніх модифікованих форм і зниження рівня ХС ЛПВЩ. Надлишкове надходження до печінки вільних жирних кислот посилює продукцію глюкози гепатоцитами (глюконеогенез) і відповідно пригнічує утилізацію глюкози печінкою та її накопичення у вигляді глікогену [9]. Зі збільшенням ІМТ зростає активність білка, що переносить ефіри ХС, особливо в осіб із підвищеним рівнем ТГ натще [18]. Наслідком цих подій є зниження концентрацій ХС ЛПВЩ, чому також додатково сприяє активізація печінкової ліпази, яка полегшує захоплення печінкою ефірів ХС ЛПВЩ. Показано, що в разі зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВЩ, яке поєднується з підвищенням концентрації ТГ у крові, змінюється активність зворотного транспорту ХС [24]. Існують дані про знижену ХС-акцепторну спроможність ЛПВЩ при ГАХС [10]. З іншого боку, активізувати печінкову ліпазу можуть збагачені на ТГ ЛПНЩ, що призводить до утворення збіднених ліпідами і збагачених білками дрібних щільних ЛПНЩ з низькою афінністю до відповідних рецепторів [19]. В одному дослідженні [27] після лікування симвастатином

10—20 мг/добу спостерігалось однакове зниження великих за розміром, середніх і дрібних частинок ЛПНЩ у хворих на ЦД з комбінованою ДЛП.

Виявлений у нашому дослідженні взаємозв'язок між ступенем підвищення ХС ЛПВЩ у відповідь на вживання симвастатину та ІМТ у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу, а також опосередкований через початковий рівень ТГ та ІМТ гіпотригліцеридемічний ефект препарату, імовірно, пов'язані з тим, що в умовах ІР зі збільшенням ІМТ знижується активність ліпопротеїдолізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ, що зменшує кількість субстрату (деліпідизованих ЛПДНЩ), потрібного для утворення ЛПВЩ. Компенсаторна гіперінсулінемія також пригнічує утворення в печінці ЛПВЩ і посилює розпад останніх [22]. Своєю чергою додаткова продукція печінкою ТГ (ЛПДНЩ) із ВЖК може послаблювати гіпотригліцеридемічну дію симвастатину при ІР, надлишкової масі тіла та ожирінні.

У хворих на ЦД 2 типу з НМТ і ожирінням початковий рівень ТГ впливав на гіпохолестеринемічну дію симвастатину, що підтверджувалося залежністю від нього концентрацій ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ та величини співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і КА наприкінці 12-тижневого курсу гіполіпідемічної терапії. Такі дані можна пояснити тим, що під впливом статинів посилюється не тільки рецепторний катаболізм ЛПНЩ, а й ТГ-вмісних ЛПДНЩ через відповідні апоВ, Е рецептори на поверхні гепатоцитів, кількість яких збільшується у відповідь на блокування статинами внутрішньопечінкового синтезу ХС [33].

Гіперглікемія, як встановлено в дослідженні, знижувала гіпотригліцеридемічну дію симвастатину і його здатність підвищувати сироватковий вміст ХС ЛПВЩ. Імовірно, цей ефект гіперглікемії реалізується через стимулювальний вплив ІР на ліполіз [22], активізацію гліцерофосфатного шляху утворення ТГ і якісні зміни в структурі ЛПВЩ [21].

Як відомо, статини належать до препаратів доведеної ефективності для зниження ризику смерті й частоти розвитку тяжких ускладнень серцево-судинних хвороб, а також загалом характеризуються доброю переносністю, про що свідчать дані тривалого спостереження за хворими, які вживали статини [31].

У великих рандомізованих випробуваннях зареєстровано лише незначну і статистично незначиму кількість пацієнтів з підвищеними рівнями печінкових трансаміназ на тлі вживання статинів. Після застосування симвастатину 20—40 мг/добу не було явного підвищення ризику розвитку гепатиту чи будь-яких інших серйозних побічних явищ, пов'язаних з порушенням стану печінки [26].

У нашому дослідженні переносність хворими симвастатину в добовій дозі 20 мг, застосованого для лікування ДЛП протягом 12 тиж, загалом була задовільною. Вірогідно значимих змін активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, рівнів загального білірубину не виявлено. У жодному випадку не зареєстровано симптомів міалгії чи міопатії.

### ВИСНОВКИ

У хворих на ІХС курців із ЦД 2 типу відповідь ліпідного спектра крові на лікування симвастатином 20 мг/добу протягом 12 тиж залежить від початкових показників ліпідного обміну. Рівень ЗХС крові, величини коефіцієнта атерогенності й співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ знижуються у курців з діабетом менш ефективно порівняно з хворими без ЦД і куріння в анамнезі.

У пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу з надлишковою масою тіла і ожирінням ІМТ впливає на ефективність зниження співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ( $R^2 = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ) на тлі вживання симвастатину 20 мг/добу протягом 12 тиж. На ступінь зниження концентрації ХС ЛПНЩ більше впливають початкові рівні ТГ ( $R^2 = 0,356$ ;  $p < 0,01$ ) і ХС ЛПНЩ ( $R^2 = 0,348$ ;  $p < 0,01$ ) тоді, як ступінь підвищення вмісту ХС у складі ЛПВЩ обернено корелює з ІМТ ( $\rho = -0,369$ ;  $p < 0,05$ ). Гіпотригліцеридемічна дія симвастатину в хворих на ІХС із ЦД 2 типу залежить не тільки від початкового рівня ТГ ( $\rho = 0,330$ ;  $p < 0,05$ ), а й від ІМТ ( $\rho = 0,384$ ;  $p < 0,05$ ).

Гіперглікемія натще у пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу знижує гіпотригліцеридемічну дію симвастатину ( $R^2 = 0,601$ ;  $p < 0,001$ ) і здатність препарату підвищувати вміст ХС у складі ЛПВЩ ( $R^2 = 0,505$ ;  $p < 0,001$ ) при застосуванні в добовій дозі 20 мг протягом 12 тиж.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дієтичні рекомендації Європейської кардіологічної спілки і Європейської спілки з атеросклерозу // *Нова медицина*.— 2003.— № 4 (9).— С. 60—61.
2. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов: Учебник.— М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта, 2002.— 336 с.
3. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Гольцшут П. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов // *Тер. архив*.— 2005.— № 11.— С. 92—95.
4. Информация Европейского общества кардиологов: EUROASPIRE III — обескураживает и обнадеживает одновременно // *Medicine Review*.— 2008.— № 3 (03).— С. 91.
5. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Дислипотеинемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Кардиол*.— 1999.— № 8.— С. 59—67.
6. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: Джангар, 1999.— 250 с.
7. Лутай М.І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації // *Нова медицина*.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.

8. Мамедов М.Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа: в каких случаях следует применять статины? // Кардиол.— 2006.— № 3.— С. 90—96.
9. Мегведь В.І., Грицай І.М. Діабетична гепатопатія // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 1 (15).— С. 96—99.
10. Перова Н.В., Озерова И.Н., Александрович О.В. и др. Метаболические особенности дислипидемий, не связанных с повышенным уровнем холестерина крови // Кардиол.— 2008.— № 11.— С. 42—46.
11. Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: Методичні рекомендації.— К., 2007.— 56 с.
12. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике // Кардиол.— 2005.— № 9.— С. 32—34.
13. Рудык Ю.С. Статины и сахарный диабет: данные доказательной медицины // Практична ангіологія.— 2007.— № 4 (09).— С. 17—26.
14. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія. Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання» Європейського товариства з кардіології (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 2 (58).— III/IV.— С. 47—53.
15. Скрипник Н.В. Вплив симвастатину на стан ліпідного обміну та функцію печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу // Здоров'я України.— 2007.— № 21/1 (додатковий).— С. 95—96.
16. Смірнова І.П. Дисліпопротеїдемії: методи діагностики та епідеміологія // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 22—25.
17. Смірнова І.П. Ожиріння // Нова медицина.— 2004.— № 3 (14).— С. 17—19.
18. Соколов Е.И., Озерова И.Н., Перова Н.В. и др. Снижение антиатерогенной значимости липопротеидов высокой плотности у лиц с ожирением // Кардиол.— 2004.— № 2.— С. 45—50.
19. Соколов Е.И., Перова Н.В., Щукина Г.Н. и др. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови // Кардиол.— 2005.— № 10.— С. 91—96.
20. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Симвастатин 40 мг у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией: влияние на уровень липопротеидов высокой плотности // Кардиол.— 2002.— № 12.— С. 38—41.
21. Яфасов К.М., Дубянская Н.В. Дислипидемия при сахарном диабете II типа: патогенез и лечение // Кардиол.— 2001.— № 9.— С. 74—77.
22. Bakker S.J., Jzerman R.G., Teerlink T. et al. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and  $\beta$ -cell failure? // Atherosclerosis.— 2000.— Vol. 148, N 1.— P. 17—21.
23. Barter P. Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins // Endocrinol. Metab. Clin. North Am.— 2004.— Vol. 33.— P. 393—403.
24. Brites F.D., Bonavita C.D., Geitere C. et al. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels // Atherosclerosis.— 2000.— Vol. 152.— P. 181—192.
25. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D. et al. Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care.— 2008.— Vol. 31.— P. 811—822.
26. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 77C—81C.
27. Geiss H.C., Schwandt P., Parhofer K.G. Influence of simvastatin on LDL-subtypes in patients with diabetes mellitus and mixed hyperlipoproteinemia // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.— 2002.— Vol. 140, N 4.— P. 182—187.
28. Gotto A.M., Brinton E.A. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor of coronary heart disease: a working group report and update // J. Am. Coll. Cardiol.— 2004.— Vol. 43.— P. 717—724.
29. Graham I., Afar D., Borch-Johnsen K. et al. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.— 2007.— Vol. 14 (suppl. 2).— P. S1—S113.
30. Kreisberg R.A. Art and science of statin use.— Clin. Rev. Spring, 2000.— P. 47—51.
31. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 88C—94C.
32. Schaefer J.R., Schweer H., Ikenaki K. et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and patients with coronary artery disease // Atherosclerosis.— 1999.— Vol. 144.— P. 177—184.
33. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. et al. Comparison of statins in hypertriglyceridemia // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 81, N 4A.— P. 66B—69B.
34. Wagner A.M., Perez A., Sanchez-Quesada J.L., Ordonez-Llanos J. Triglyceride-to-HDL cholesterol ratio in the dyslipidemic classification of type 2 diabetes // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28, N 7.— P. 1798—1809.
35. Wild S.H., Byrne Ch. D. Коррекция липидного профиля в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа // Практична ангіологія.— 2006.— № 2 (03).— С. 57—60.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.А. Чернышов, О.Г. Гапонова

Определены факторы, влияющие на эффективность коррекции дислипидемии (ДЛП) симвастатином у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Установлено, что уровень общего холестерина, величины коэффициента атерогенности и соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП снижаются у курящих с диабетом менее эффективно при приеме симвастатиона в сравнении с пациентами без диабета и курения в анамнезе. У больных ИБС и СД 2 типа с избыточной массой тела и ожирением (ОЖ) обнаружено влияние ИМТ на эффективность снижения соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (коэффициент регрессии  $R^2 = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ) при лечении симвастатином. Причем на степень снижения концентрации ХС ЛПНП в большей мере влияют исходные уровни ТГ ( $R^2 = 0,356$ ;  $p < 0,01$ ) и ХС ЛПНП ( $R^2 = 0,348$ ;  $p < 0,01$ ), а степень повышения содержания ХС в составе ЛПВП коррелирует с ИМТ ( $r = -0,369$ ;  $p < 0,05$ ). Также обнаружена зависимость гипотриглицеридемического действия симвастатиона у больных ИБС и СД 2 типа не только от исходного уровня ТГ ( $r = 0,330$ ;  $p < 0,05$ ), но и от ИМТ ( $r = 0,384$ ;  $p < 0,05$ ). Показано, что гипергликемия натощак у пациентов с ИБС и СД 2 типа снижает гипотриглицеридемическое действие симвастатиона ( $R^2 = 0,601$ ;  $p < 0,001$ ) и способность препарата повышать содержание ХС ЛПВП ( $R^2 = 0,505$ ;  $p < 0,001$ ).

Сделан вывод о большем влиянии метаболических факторов (избыточной массы тела, ОЖ, гипергликемии), чем курения, на эффективность применения симвастатиона у больных ИБС и СД 2 типа. У курящих пациентов с диабетом ответ липидного спектра крови на лечение симвастатином в большей мере зависит от исходных показателей липидного обмена.

## THE FACTORS INFLUENCED ON EFFICACY OF SIMVASTATIN IN DYSLIPIDEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.A. Chernyshov, O.G. Gaponova

The work is aimed to determine the factors influenced of efficacy of simvastatin in dyslipidemia (DLP) correction in patients (pts) with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (DM). TC level, the values of AC and LDL-C/HDL-C ratio were shown to decrease less effectively in smokers with diabetes compared with non-smokers without DM due to hypolipidemic therapy. The influence of BMI on the efficacy of LDL-C/HDL-C ratio decrease (regression coefficient  $R^2 = 0.507$ ;  $p < 0.001$ ) in simvastatin treatment was revealed in pts with IHD and type 2 DM who had overweight and obesity. Initial levels of TG ( $R^2 = 0.356$ ;  $p < 0.01$ ) and LDL-C ( $R^2 = 0.348$ ;  $p < 0.01$ ) were discovered to influence on a degree of LDL-C reduction in this case but a degree of HDL-C elevation was revealed to correlate with BMI ( $r = -0.369$ ;  $p < 0.05$ ). Hypotriglyceridemic action of simvastatin was also shown to depend not only on the initial TG level ( $r = 0.330$ ;  $p < 0.05$ ) but on BMI too ( $r = 0.384$ ;  $p < 0.05$ ). Hyperglycemia at fasting state in pts with IHD and type 2 DM was found out to reduce hypotriglyceridemic action of simvastatin ( $R^2 = 0.601$ ;  $p < 0.001$ ) and its capability to increase HDL-C level ( $R^2 = 0.505$ ;  $p < 0.001$ ).

Metabolic factors such as overweight, obesity and hyperglycemia were concluded to exert more influence on the efficacy of simvastatin in pts with IHD and type 2 DM than smoking. Lipid response to simvastatin in diabetic smokers was established to depend more on the initial lipid levels.