

УДК 616.127-005.4-085

**РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В ДОСТИЖЕНИИ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА
МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ,
СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Маль Г.С., Звягина М.В.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: mgalina@mail.ru*

В статье рассматриваются вопросы подхода к оптимизации гиполипидемической терапии у пациентов с различным кейс-набором факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, страдающих ИБС с атерогенными гиперлипидемиями. Представлены результаты изучения количественного и качественного набора факторов риска, анализ параметров липид-транспортной системы под воздействием моно- (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы) и комбинированной (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с ингибитором кишечной абсорбции) гиполипидемической терапии. В результате исследования определен вклад корректируемых (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение) и некорректируемых (пол, семейный анамнез, возраст) факторов риска в возможность снижения достигаемого эффекта у больных ИБС. Подтверждена закономерность между эффективностью гиполипидемического эффекта у пациентов с ИБС и атерогенными гиперлипидемиями и количеством факторов риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ингибитор всасывания холестерина в кишечнике

**ROLE OF RISK FACTORS IN HYPOLIPIDEMIC EFFECT ACHIEVING
BY MONO- AND COMBINED THERAPY IN PATIENTS
WITH CORONARY HEART DISEASE**

Mal G.S., Zvyagina M.V.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: mgalina@mail.ru

The article discusses the approach to optimize lipid-lowering therapy in patients with different set of cardiovascular events risk factors. The comparison of quantitative and qualitative set of risk factors, lipid changes under the influence of mono (HMG-CoA reductase) and combined (HMG-CoA reductase inhibitor in combination with an inhibitor of the intestinal absorption) hypolipidemic therapy are presented. We have determined the contribution of modifiable (hyperlipidemia, hypertension, smoking) and unmodifiable (gender, family history, age) risk factors in the possibility to reduce the effect in patients with coronary artery disease. The link between efficacy of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease and set of risk factors was confirmed.

Keywords: coronary artery disease, hyperlipidemia, HMG-CoA reductase inhibitor, cholesterol absorption inhibitor

К настоящему моменту роль уровня атерогенных фракций липид-транспортной системы в профилактике сердечно-сосудистых событий бесспорно доказана [4, 6]. Согласно Рекомендациям ВНОК 2012 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена первой линией фармакотерапии гиперхолестеринемии являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины [5]. Влияние статинов на показатели липидтранспортной системы показано во многих крупномасштабных клинических испытаниях [1, 12]. По результатам проспективных исследований, таких как 4S, LIPID, JUPITER, WOSCOPS и др., статины снижают ХС ЛНП на 20–60%, повышают уровень ХС ЛВП на 8–10% и снижают уровень ТГ на 10–15% [2, 3]. В этих же исследованиях наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности, а в некоторых и общей

смертности [8]. Но у значительного числа больных применение статинов в максимальных дозировках не приводит к достижению целевого уровня ЛПНП. В связи с чем продолжают изучаться пути оптимизации эффективности гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) с атерогенными гиперлипидемиями (ГЛП) и обладающих различным кейс-набором факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), вклад и роль их качественной характеристики.

Цель работы – изучение качественного и количественного вклада факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений в достижение гиполипидемического эффекта моно- и комбинированной терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями.

Задачи исследования

1) провести сравнительный анализ гиполипидемической эффективности моно-терапии статином на примере розувастатина (в дозе 10 мг/сутки) и комбинированной терапии, включающей эзетимиб (в дозе 10 мг/сутки) у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями;

2) изучить роль количественного кейс-набора факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в достижении гиполипидемического эффекта моно- и комбинированной терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями;

3) изучить степень влияния качественной характеристики ФР в достижении гиполипидемического эффекта моно- и комбинированной терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 98 больных ИБС с первичной изолированной и сочетанной гиперлипидемией в возрасте от 41 до 60 лет, из них 28 пациентов составили контрольную группу (не получавшие статины). Средний возраст составил $55,7 \pm 2,9$ и $56,2 \pm 3,1$ лет как в исследуемой, так и в контрольной группах и был сопоставим.

В процессе выборки пациенты с заболеваниями, обуславливающими развитие вторичных нарушений липидного обмена, были исключены из исследования. Учитывались данные семейного анамнеза. Первичную ГЛП устанавливали по клиническим проявлениям атеросклероза, наличию ксантоматоза и повышенным показателям липидного спектра крови.

Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс (ФК) определяли по клинической картине и с помощью вельрометрических тестов. У всех пациентов исследуемой группы был верифицирован I-II ФК стенокардии напряжения.

Критерии включения пациентов в основную группу были следующие:

- мужской пол;
- возраст от 41 до 60 лет;
- ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК);
- пациенты, относящиеся к группе высокого риска развития ССО, согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотра) [5].

Критерии исключения из исследования:

- пороки сердца;
- недостаточность кровообращения выше IIА стадии;
- нестабильная стенокардия;
- стенокардия напряжения III-IV ФК;
- трепетание предсердий;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- нарушение мозгового кровообращения;
- артериальная гипертензия (АГ) II-III степени и симптоматическая АГ;
- хронические неспецифические заболевания легких;

- алкоголизм;

• ожирение и другие болезни обмена (подагра, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и метаболический синдром).

Исследование проведено рандомизированным, простым, параллельным методом. Проводилась последующая статификационная рандомизация с равновероятным распределением пациентов в группы вмешательства по принципу четности и нечетности.

Фармакологическая коррекция ГЛП выполнялась в 2-х группах, включавших пациентов с ИБС I-II ФК стенокардии напряжения. Группы формировались методом рандомизации по следующим стратификационным признакам:

- 1) возраст (41–50 и 51–60 лет);
- 2) ФК стенокардии (I; II);
- 3) тип ГЛП (изолированная ГЛП, сочетанная ГЛП).

Фармакологическая коррекция заключалась в назначении пациенту ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения (розувастатин) в дозе 10 мг в сутки. Пациентам, не достигшим целевых значений по уровню ЛПНП, к лечению добавлялся ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) в дозе 10 мг в сутки с целью коррекции атерогенных гиперлипидемий.

Дизайн исследования включал изучение эффективности моно- и комбинированной терапии изолированной и сочетанной гиперлипидемии в течение 40 недель с отрезными точками через 4, 8 и 24 недели.

В контрольную группу (без фармакологического вмешательства) включались пациенты, у которых имелись противопоказания или нежелательные лекарственные реакции (НЛР), развившиеся при применении статинов, а также пациенты, отказавшиеся от гиполипидемической коррекции по экономическим соображениям. Контрольная группа была сопоставима по основным стратификационным признакам с группами вмешательства [1, 7].

Исследование включало медицинскую и статистическую части: отбор больных, выбор методов исследования, этические аспекты, выбывание пациентов, процедура лечения, выбор плана и способа рандомизации, статистический анализ данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Фармакологическая коррекция осуществлялась параллельно во всех рандомизированных подгруппах.

При воздействии на изолированную ГЛП розувастатином в дозе 10 мг в сутки гипохолестеринемический эффект реализовался за счет снижения уровня ЛПНП – на 45,4% ($p < 0,01$), содержания ТГ на 15,2% ($p < 0,05$). Уровень ХС достоверно снизился на 32,7% ($p < 0,001$). Влияние терапии розувастатином на обратный транспорт ХС выразилось в повышении показателя ЛПВН на 7,3% ($p < 0,01$). Анализ изменений, произошедших под влиянием терапии розувастатином у больных ИБС с сочетанной ГЛП, выявил существенные изменения со стороны липидного спектра сыворотки крови. Значительно снизился уровень ХС на 33,6% ($p < 0,001$), что произошло за счет

снижения ЛПНП на 46,9% ($p < 0,01$) и содержания ТГ на 21,3% ($p < 0,05$). Уровень ЛПВП во время терапии статином IV поколения возрос на 11,3% ($p < 0,01$).

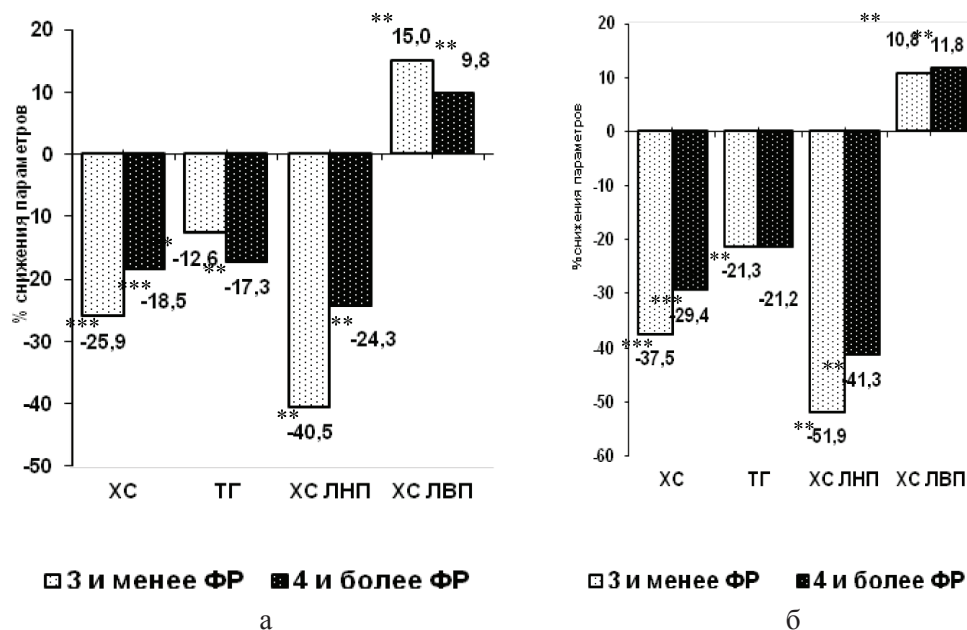
Целевых значений ХС ЛНП удалось достичь у 71,4% ($p < 0,01$) и 63,2% ($p < 0,01$) пациентов, соответственно в группах с изолированной и сочетанной ГЛП при использовании монотерапии розувастатином. В связи с этим представлялось интересным оценить возможность воздействия на показатели липид-транспортной системы с помощью двойного механизма ингибирования холестерина в организме, при использовании комбинированной терапии, включающей статин четвертого поколения и эзетимиб у пациентов, не достигших целевых значений липидного спектра при монотерапии. В связи с чем пациентам, не достигшим целевых значений по параметрам липид-транспортной системы, к лечению был добавлен эзетимиб в дозе 10 мг/сутки.

Терапия изолированной ГЛП с помощью комбинации розувастатина и эзетимиба выразилась в статистически более выраженном ($p < 0,01$) снижении уровня ЛПНП (на 55,2%) по сравнению с монотерапией розувастатином. В большем проценте случаев снижался уровень общего холестерина и триглицеридов, а также повышался уровень ЛПВП (36,8; 17,6 и 15,3% соответственно) ($p < 0,01$) при использовании комбинированной терапии. Сопоставимые данные были получены и при оценке гиполипидемической эффективности комбини-

рованной терапии у пациентов с сочетанной ГЛП. Уровень ОХ снизился на 34,9%, что включало снижение ЛПНП на 51,3%, ТГ на 16,2% и повышение ЛПВП на 14,2%. Достичь целевых значений липид-транспортной системы по уровню ЛПНП удалось у 89,4% ($p < 0,01$) и 85,3% ($p < 0,01$) пациентов, страдающих ИБС с изолированной и сочетанной ГЛП соответственно.

Следующим этапом был изучен количественный и качественный набор факторов риска. Оказалось, что наибольшую долю пациентов с ИБС составили больные, имеющие 3 и 4 ФР. Среди пациентов, страдающих ИБС с атерогенными ГЛП, имеющих 3 и менее факторов риска, эффективность гиполипидемической терапии в снижении уровня ХС, ЛПНП была выше, чем у пациентов, имеющих 4 и более фактора риска. В отношении значений ЛПВ достоверных различий получено не было (рисунок).

Необходимо отметить, что добавление количественно хотя бы одного ФР уменьшало выраженность гиполипидемического эффекта: по уровню ХС, ХС ЛНП на треть от достигнутого, что определило интерес к изучению качественной характеристики факторов риска. Наибольший вклад в возможность снижения достигаемого эффекта у больных ИБС с атерогенными гиперлипидемиями вносили корригируемые ФР, такие как наличие гиперлипидемии, артериальной гипертензии, курение и некорригируемые ФР – пол, семейный анамнез, что изучалось в сравнении с контрольной группой.



Сравнительная эффективность гиполипидемической терапии розувастатином (а) и в комбинации с эзетимибом (б) в группе больных ИБС с атерогенными ГЛП с учетом ФР (Примечание: * – $p_{I-III} < 0,05$, ** – $p_{I-III} < 0,01$; *** – $p_{I-III} < 0,001$)

Сравнительный анализ качественной характеристики кейс-набора ФР развития ССО у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными гиперлипидемиями показал большее снижение эффективности гиполипидемической терапии у курящих пациентов с артериальной гипертензией, имеющих отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии.

Выводы

1) использование двойного механизма ингибирования холестерина с помощью комбинированной терапии, включающей статины четвертого поколения (розувастатин, 10 мг/сутки) и ингибитор всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб, 10 мг/сутки) позволило достичь целевых значений липидтранспортной системы по показателю ЛПНП в девяти случаях из десяти;

2) эффективность гиполипидемического эффекта у пациентов с ИБС и атерогенными гиперлипидемиями у пациентов, имеющих 3 и менее ФР, была достоверно выше, чем у больных, имеющих 4 и более ФР;

3) наибольший вклад в возможность снижения достигаемого эффекта у больных ИБС с атерогенными гиперлипидемиями вносили корригируемые ФР – наличие гиперлипидемии, артериальной гипертензии, курение и некорригируемый ФР – семейный анамнез.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Профилактическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9–19. – Библиогр.: С. 18–19.
2. Демографический ежегодник России. 2013: стат. сб. – М.: Росстат, 2013. – 543 с.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (V пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4. – С. 5–54.
4. Иванченко, И.Д. Нарушения липидного обмена в практике терапевта: учеб. пособие / Д.Н. Иванченко, М.К. Ахвердиева, С.В. Шлык. – Ростов н/Д., 2013. – 86 с.
5. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY /

С.А. Шальнова и др. // Кардиология. – 2013. – № 8. – С. 28–33. – Библиогр.: с. 33.

6. Косарев В.В. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях: учеб. пособие / В.В. Косарев, С.А. Бабанов; Минздравсоцразвития РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». – Самара: Офорт, 2010. – 139 с.

7. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk / D.C. Goff et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 25. – P. 2935–2959.

8. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults / J. Neil [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 25. – P. 2889–2934.

References

1. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk / D.C. Goff [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, no. 25. pp. 2935–2959.

2. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults / J. Neil [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, no. 25. pp. 2889–2934.

3. Demographic Yearbook of Russia. 2013: stat. sat M.: Rosstat, 2013. pp. 543.

4. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations of the all-Russian scientific society of cardiology (V revision) // Atherosclerosis and dyslipidemia. 2012. no. 4. pp. 5–54.

5. Fighters S.A. Mechanisms to reduce mortality from coronary heart disease in different countries of the world // Preventive medicine. 2013. no. 5. pp. 9–19. Bibliogr.: pp. 18–19.

6. Ischemic heart disease. Modern reality according to the world register CLARIFY / S.A. shalnova [and other] // Cardiology. 2013. no. 8. pp. 28–33. Bibliogr.: S. 33.

7. Ivanchenko I.D. Disorders of lipid metabolism in the practice of the therapist: textbook. manual / A.N. Ivanchenko, M.K. Ahverdieva, S.C. Shlyk. Rostov n/A., 2013. 86 p.

8. Kosarev V.C. Clinical pharmacology of drugs used in cardiovascular diseases: textbook. manual / in. A. Kosarev, S.A. Babanov; the health Ministry of the Russian Federation, SEI HPE «Samara state medical University». Samara: Etching, 2010. 139 p.

Рецензенты:

Михин В.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Курск;
Яцун С.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин, ФГБОУ ВПО «Курский государственный университет» Минобрнауки РФ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.