

Липидный спектр и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек III стадии. Эффективность применения комбинированной терапии эзетимиб/аторвастатин

А.В. Курята, Е.А. Фролова

Днепропетровская государственная медицинская академия

В статье приведены данные о нарушениях липидного обмена и функции эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек. Представлен опыт клинического применения комбинации аторвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг (Ази-Атор, «Apania Medicare», Великобритания) у больных данной категории. Отмечено положительное влияние указанной комбинации на липидный спектр крови и эндотелий сосудов, а также уровень С-реактивного белка в сыворотке крови.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с высоким риском возникновения различных сердечно-сосудистых событий и часто сопровождается развитием дислипидемии (Колесник М.О. та співавт., 2010). По данным крупных популяционных регистров, распространенность ХБП составляет в общей популяции не менее 10%, достигая 20% у отдельных категорий лиц (пациентов с сахарным диабетом, лиц пожилого возраста) (Визир В.А. и соавт., 2011). Дис- и гиперлипидемии у пациентов с ХБП отмечаются существенно чаще, чем в общей популяции. При этом тяжесть нарушений липидного обмена коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженностью протеинурии (Березин А.Е., 2010).

На начальных стадиях ХБП появляются специфические сдвиги в липидном и липопротеидном спектрах плазмы крови: снижается уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), нарастает концентрация в плазме крови триглицеридов (ТГ), а также ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), обладающих повышенной атерогенной активностью (Sarnak M.J. et al., 2002; Смирнов А.В. и соавт., 2005). Известно, что гиперлипидемия ухудшает прогноз при ХБП, а гиполипидемическая терапия (преимущественно статинами) — способствует сохранению функции почек (Березин А.Е., 2010). Согласно K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), для всех пациентов с ХБП рекомендуется идентификация вида и тяжести нарушений липидного обмена, включающая изменение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ в плазме крови (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group, 2003).

По данным метаанализа 13 клинических исследований, в которых оценивали влияние гиполипидемической терапии на функцию почек, применение статинов

у пациентов с ХБП сопровождалось сохранением СКФ и снижением уровня протеинурии (Bays H., 2006; Рудык Ю.С., 2010).

В рекомендациях National Kidney Foundation указаны дозы статинов в зависимости от стадии ХБП. В частности, для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин) предпочтение отдают аторвастатину, поскольку для него характерен внепочечный путь выведения (с мочой выводится <2%) и коррекции дозы не требуется. При назначении симвастатина, розувастатина или ловастатина пациентам с нарушением функции почек средней тяжести (СКФ 30–59 мл/мин) среднесуточная доза препарата должна быть снижена на 50% (Bakris G. et al., 2010). Рандомизированное открытое проспективное исследование, в котором пациентам с ХБП к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистам рецепторов ангиотензина II (сартаны) добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что добавление данного препарата в схему терапии способствовало более выраженному снижению уровня протеинурии и замедлению прогрессирования почечной дисфункции (Bianchi S. et al., 2003).

В опубликованных летом 2011 г. Европейских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией особое внимание уделено такому средству гиполипидемической терапии, как ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011). Эзетимиб — гиполипидемический препарат, который ингибирует всасывание пищевого и билиарного холестерина в ворсинчатом эпителии тонкого кишечника посредством блокирования специфического белка (Ньюмана — Пика), способствующего транспорту холестерина из просвета кишечника (Березин А.Е., 2010). Эзетимиб рекомендуется как препарат второго ряда для лечения пациентов с гиперлипидемией в комбинации со статинами. В исследовании EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness),

посвященном оценке эффективности комбинации эзетимиба и статинов, продемонстрировано, что добавление 10 мг эзетимиба ежесуточно к проводимой терапии статинами снижало концентрацию ХС ЛПНП в среднем на 23% по сравнению с группой, получающей статины + плацебо. В EASE принимали участие более 3000 пациентов, которые уже получали статины в течение 6 нед: аторвастатин — 40% больных, симвастатин — 30%, правастатин — 20%, остальные — ловастатин и флувастатин (Pearson T.A. et al., 2005).

В исследовании EXPLORER комбинация эзетимиба (10 мг) и розувастатина (40 мг) снижала уровень ХС ЛПНП на 69,8%, тогда как монотерапия розувастатином — на 57,1% (Ballantyne C.M. et al., 2007). Высокая эффективность комбинации эзетимиба и аторвастатина продемонстрирована в исследовании J.M. Cruz-Fernández и соавторов (2005), в котором приняли участие 450 пациентов с уровнем ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л. Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л была значительно выше в группе, получавшей аторвастатин + эзетимиб, по сравнению с группой, получавшей аторвастатин + плацебо (80 и 20% соответственно).

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемией эзетимиб рекомендовано назначать пациентам с ХБП II–IV стадии (СКФ 15–89 мл/мин), которым проводится монотерапия статинами, для снижения уровня гиперлипидемии, в частности, достижения уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (класс доказательности II, уровень В) (Долженко М.Н., 2011).

В исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) с участием 9000 больных с ХБП (креатинин >150 мкмоль/л у мужчин; >130 мкмоль/л у женщин; а также пациенты, находящиеся на диализе) получены весомые результаты в снижении кардиоваскулярного риска. У больных, которым назначалась комбинация эзетимиба (10 мг) и симвастатина (20 мг), наблюдалось снижение риска кардиоваску-

лярных событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация миокарда) на 17% (Визир В.А. и соавт., 2011).

С учетом того что дислипидемия является одним из наиболее важных независимых факторов риска прогрессирования ХБП, данная категория пациентов нуждается в более агрессивной и настойчивой гиполлипидемической терапии. Комбинация эзетимиба + статин представляет особый интерес и может иметь дополнительные преимущества в терапии пациентов с ХБП.

В нашем исследовании планировали оценить влияние комбинации низких доз (по 10 мг/сут) аторвастатина и эзетимиба (Ази-Атор, «Anapta Medicare», Великобритания) на липидный профиль, функцию эндотелия сосудов и маркеры воспаления у пациентов с ХБП III стадии (СКФ 30–59 мл/мин).

Объект и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение и лечение 23 пациентов (8 мужчин, 15 женщин) в возрасте 22–60 лет, в среднем 40,45(10,45)±2,34 года (M(Sd)±m, где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка средней величины) с ХБП III стадии, которые находились на лечении в отделении нефрологии Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова. Диагноз ХБП и стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией, принятой II Национальным съездом нефрологов Украины и Приказом МЗ Украины от 02.12.2004 г. № 593. СКФ составила в среднем 51,74(10,3)±2,32 мл/мин/1,73 м², длительность основного заболевания — 12,53(7,76)±1,74 лет (см. также Приказ МЗ Украины от 12.12.2004 г. № 593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»). Сопутствующую артериальную гипертензию диагностировали в 86,96% случаев. У всех пациентов отмечали изменения липидного профиля. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц (4 мужчины и 6 женщин), сопоставимых по возрасту (табл. 1).

Среди всех пациентов с ХБП III стадии хронический гломерулонефрит диагностирован у 12 (52,17%) человек, гипертоническую болезнь с исходом в нефросклероз — у 3 (13,04%), сахарный диабет 1-го типа — у 8 (34,78%).

При проведении клинико-диагностических и лечебных мероприятий ориентировались на протоколы диагностики и лечения, утвержденные Приказом МЗ Украины от 02.12.2004 г. № 593, и Рекомендации Европейского общества нефрологов по диагностике и лечению ХБП.

Больным была назначена сопутствующая консервативная терапия, включая мероприятия, направленные на нормализацию АД (ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы α-адренорецепторов), коррекцию анемии (препараты железа, цианкобаламин, фолиевая кислота), водно-электролитных расстройств, коррекцию диеты.

Критерии включения в исследование были следующими: согласие пациента; наличие ХБП III стадии; наличие дислипидемии (с учетом классификации Adult Treatment Panel III/ATP III) (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group, 2003). Критериями исключения стали: онкологические заболевания, острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты), повышение уровня аминотрансфераз более чем в 3 раза), острое нарушение мозгового кровообращения, тромбозы сосудов, значимые нарушения ритма сердца, беременность, лактация, прием такролимуса, циклоспоринов, фибратов, никотиновой кислоты.

Все пациенты были распределены на две группы: 1-я (основная) — 12 (52,2%) пациентов (4 мужчины, 8 женщин), которым проводилась коррекция дислипидемии комбинацией эзетимиба 10 мг/аторвастатин 10 мг (Ази-Атор); 2-я (группа сравнения) — 11 (47,8%) пациентов (4 мужчины, 7 женщин), которые с этой же целью получали аторвастатин в дозе 10 мг. Препараты назначали 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Длительность наблюдения составила 6 нед. До начала исследования пациенты не принимали статинов либо других гиполлипидемических препаратов, однако на момент включения в исследование все лица с АГ получали гипотензивную терапию, которая не изменялась в течение всего периода наблюдения (ИАПФ, сартаны, блокаторы β-адренорецепторов, диуретики).

Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов исследований. У всех больных в начале и в конце периода наблюдения проводили общий анализ крови и мочи, определяли уровень креатинина

в сыворотке крови, выполняли подсчет уровня СКФ по формуле Cockcroft — Gault, а также учитывали функциональные пробы печени (аминотрансферазы, билирубин), липидный профиль и уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови; ежедневно оценивались артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки липидного профиля определяли ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, показатель ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда при концентрации ТГ ≤4,5 ммоль/л. Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «HUMAN» (Германия), ХС ЛПВП — иммуноферментным методом при добавлении к ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП с последующим центрифугированием преципитирующего реактива на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты «Cholesterol liquicolor Test kit» («HUMAN», Германия). Основным целевым подтверждением эффективности проведенной терапии являлось снижение уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л и ОХС <5,2 ммоль/л в соответствии с рекомендациями NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III для больных высоким и очень высоким уровнем риска (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group, 2003). Уровень СРБ в плазме крови измеряли полуколичественным методом агглютинации латексных частиц в неразбавленной сыворотке крови с помощью наборов HUMATEX («HUMAN», Германия) в начале и в конце наблюдения.

Показатель эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) определялся с помощью ультразвукового метода по реакции плечевой артерии (ПА) на реактивную гиперемию линейным датчиком с частотой излучения 5–12 МГц по стандартной методике. Диаметр ПА измеряли в состоянии покоя, после накладывали манжетку на плечо на 2–3 см выше локтевой ямки и определяли уровень систолического АД (САД), далее манжетку накачивали до уровня, превышающего САД на 50 мм рт. ст., и оставляли на 3 мин. После снятия манжетки снова определяли диаметр ПА и оценивали отношение изменения диаметра ПА после пробы с реактивной гиперемией к диаметру ПА в покое, выраженное в процентах от исходного размера. Нормальной реакцией ПА принято считать ее дилатацию более чем на 10% от исходного значения. Меньшее значение дилатации или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию.

Безопасность препарата оценивали по данным осмотра, а также определяли изменение уровня АД, ЧСС, концентрацию тромбоцитов в крови, креатинина, мочевины, билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и электролитов (K, Ca, Cl, P, Na) в сыворотке крови после 6 нед лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0. Определяли M, Sd, m, медиану распределения (Med). Статистически значимые различия определяли при уровне значимости p<0,05. Применяли методы непараметрической статистики —

Таблица 1 Характеристика пациентов в исходном состоянии

Показатель	Группы, M(Sd)±m		
	основная (1-я)	сравнения (2-я)	контрольная
Возраст, лет	42,23(10,67)±2,10	44,51(10,23)±3,12	40,0(9,25)±2,92
Пол, м/ж	4/8	4/7	4/6
ОХС, ммоль/л	6,42(2,17)±1,34*	6,23(2,54)±1,04*	4,02(1,37)±0,62
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09(0,86)±0,24*	1,06(0,72)±0,30*	1,40(0,70)±0,28
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,09(2,53)±1,86*	4,52(2,16)±1,90*	2,04(1,2)±0,52
ТГ, ммоль/л	2,33(1,09)±0,48*	2,23(1,19)±0,31*	1,20(0,66)±0,55
СРБ, мг/л	5,75(2,49)±0,72*	4,97(2,61)±0,79*	1,47(1,16)±0,37
Прирост диаметра ПА в фазу реактивной гиперемии, %	7,03(2,69)±1,23*	6,89(3,15)±1,67*	10,71(5,90)±1,87

*p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

U-критерий Манна — Уитни для сравнения показателей в двух группах. Анализ связи (корреляции двух признаков) вычисляли в соответствии с методом Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При определении липидного профиля у пациентов — участников исследования с учетом классификации АТР III повышенный уровень ТГ, ХС ЛПНП и ОХ отмечался у 15 (65,22%), 23 (100%) и 20 (86,96%) больных соответственно, а пониженный уровень ХС ЛПВП выявлен у 11 (47,83%) больных. При проведении корреляционного анализа отмечалась тесная корреляционная связь между уровнями ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и СКФ ($r=-0,4694$; $p=0,0189$; $r=-0,5619$; $p=0,0127$ и $r=-0,4539$; $p=0,0084$ соответственно).

Через 6 нед лечения определялась положительная динамика со стороны липидного профиля крови, уровня СРБ, функции эндотелия у пациентов обеих групп. Однако наиболее выраженный эффект наблюдался в основной группе пациентов, получающих комбинированную терапию (Ази-Атор) (табл. 2).

На фоне терапии препаратом Ази-Атор в основной группе целевой уровень ОХС (<5,2 ммоль/л), ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л) и ТГ (<1,7 ммоль/л) был достигнут у 7 (58,33%), 9 (75%) и 5 (41,67%) пациентов соответственно, в группе сравнения целевой уровень этих показателей был достигнут у 6 (54,55%), 7 (63,64%) и 3 (27,27%) пациентов соответственно. К концу наблюдения в 1-й группе уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ снизился на 25,86% ($p<0,05$), 38,4% ($p<0,01$) и 29,18% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с исходными их уровнями. Во 2-й группе, получающей в качестве монотерапии аторвастатин 10 мг/сут, аналогичные показатели составили: 19,10% ($p<0,05$), 27,65% ($p<0,05$) и 20,18% ($p<0,05$) (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о достоверно более выраженном гиполипидемическом влиянии комбинированной терапии эзетимиб/аторвастатин в отношении показателей ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с монотерапией аторвастатином (на 26,14% ($p<0,05$) и 27,9% ($p<0,05$) соответственно) (см. табл. 2). Также, отмечалась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП на 11,01% в 1-й группе и на 10,38% — во 2-й группе к концу наблюдения.

По данным эпидемиологических исследований, в общей популяции повыше-

ние концентрации СРБ ассоциируется с формированием ишемической болезни сердца *de novo* и прогрессированием атеросклеротического процесса (Prichard S., 2003). По некоторым данным литературы, уровень СРБ является одним из основных маркеров для оценки риска сердечно-сосудистых событий, в частности у больных с нормальным или незначительно повышенным уровнем липидов в крови, поскольку уровень СРБ отражает протекание хронических воспалительных процессов в организме (Liu Y. et al., 2004).

Согласно полученным нами данным, повышенный уровень СРБ зарегистрирован в общем у 10 (43,48%) пациентов и колебался в пределах от 3 до 12 мг/л. У 3 (13,04%) больных уровень СРБ соответствовал верхней границе нормы (6 мг/л), при этом у всех лиц из 1-й и 2-й групп отсутствовали клинические признаки воспаления. Уровень СРБ составил $5,75(2,49)\pm 0,72$ мг/л и достоверно отличался от уровня СРБ контрольной группы (см. табл. 1). Уровень СРБ к концу наблюдения достиг нормы у 7 (58,33%) пациентов 1-й группы и у 3 (27,27%) — 2-й группы (при среднем показателе по группам $3,12(1,56)\pm 0,57$ и $3,59(1,87)\pm 0,91$ мг/л соответственно). Таким образом, терапия препаратом Ази-Атор привела к более выраженному снижению уровня СРБ по сравнению с монотерапией аторвастатином 10 мг/сут (на 45,74 и 27,77% соответственно; $p<0,01$), что может свидетельствовать о более выраженном противовоспалительном эффекте комбинированной терапии.



При исследовании ЭЗВД до начала лечения дисфункция эндотелия выявлена у 20 (86,96%) пациентов 1-й и 2-й групп, средний уровень прироста диаметра ПА в основной исследуемой группе наблюдения составил $7,03(2,69)\pm 1,23\%$, в группе сравнения — $6,89(3,15)\pm 1,67\%$, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы (см. табл. 1). Более того, при проведении пробы с реактивной гиперемией у 3 (25%) больных 1-й группы и 3 (27,27%)

больных 2-й — определялась парадоксальная вазоконстрикторная реакция.

На фоне проведенного лечения зафиксировано улучшение показателей ЭЗВД на 66% ($p<0,001$) у пациентов 1-й группы и на 60,09% ($p<0,001$) у пациентов 2-й группы (см. табл. 2). Наиболее благоприятное действие гиполипидемической терапии на ЭЗВД было отмечено у пациентов с исходно имевшейся парадоксальной вазоконстрикцией. К концу наблюдения парадоксальная вазоконстрикция была купирована у всех пациентов 1-й и 2-й групп. Оценка прироста диаметра ПА в фазу реактивной гиперемии показала наличие отрицательной корреляционной связи между ЭЗВД и уровнями ОХС, ХС ЛПНП ($r=-0,5337$; $p=0,0009$; $r=-0,5640$; $p=0,0004$), а также прямую корреляцию со степенью нарушения функции почек ($r=0,3797$; $p=0,0245$). Вероятно, наличие недостаточной вазодилатирующей реакции при проведении пробы связано с тем, что при нарушении липидного обмена уменьшается выработка и наблюдается избыточное разрушение одного из основных вазодилаторов — оксида азота. Таким образом, возникает дисбаланс между синтезом вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ в пользу последних.

Ни в 1-й, ни во 2-й группе не зарегистрировано негативного влияния препаратов на биохимические показатели крови. Применение исследуемых препаратов пациентами перенесено удовлетворительно. У 2 лиц, получавших комбинацию эзетимиб/аторвастатин, и у 1 пациента, которому проводилась монотерапия аторвастатином, отмечалась головная боль, которая не потребовала полной или временной отмены препаратов.

Таким образом, эффективность и безопасность комбинации эзетимиб/аторвастатин (Ази-Атор) позволяет получить более выраженный гиполипидемический и противовоспалительный эффекты по сравнению с монотерапией аторвастатином, что может иметь дополнительное преимущество у пациентов с ХБП.

Выводы

1. Комбинация эзетимиб/аторвастатин (Ази-Атор) является эффективной для коррекции дислипидемии; применение препарата Ази-Атор способствовало достижению целевого уровня ОХС у 58,33% и ХС ЛПНП у 75% пациентов с ХБП III стадии.

2. Назначение комбинации эзетимиб/аторвастатин (Ази-Атор) обуславливает дополнительные благоприятные эффекты на уровень СРБ и функцию эндотелия сосудов. Зафиксировано снижение уровня СРБ на 39,29% и улучшение показателя ЭЗВД сосудов на 66% по сравнению с группой, получавшей монотерапию аторвастатином 10 мг/сут.

3. Отмечен хороший профиль безопасности препарата Ази-Атор. Между группами пациентов, получавших монотерапию аторвастатином и комбинированную терапию, не выявлено различий в частоте и выраженности побочных эффектов.

Таблица 2 Динамика липидного профиля крови, биохимических показателей крови у пациентов с ХБП III стадии на фоне лечения

Показатель	Группа, M(Sd)±m			
	основная (1-я)		сравнения (2-я)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС, ммоль/л	8,42(2,17)±1,34	4,76(1,97)±1,18*	6,23(2,54)±1,04*	5,04(2,21)±1,15*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09(0,86)±0,24	1,21(0,96)±0,34	1,06(0,72)±0,30	1,17(0,79)±0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,09(2,53)±1,86	2,52(2,13)±0,93*	4,52(2,16)±1,90	3,27(2,18)±1,91*
ТГ, ммоль/л	2,33(1,09)±0,48	1,65(0,94)±0,24*	2,23(1,19)±0,31	1,78(1,34)±0,28*
СРБ, мг/л	5,75(2,49)±0,72	3,12(1,56)±0,57*	4,97(2,61)±0,79	3,59(1,87)±0,91*
Прирост диаметра ПА в фазу реактивной гиперемии, %	7,03(2,69)±1,23	11,67(4,56)±2,67*	6,89(3,15)±1,67	11,03(4,11)±1,49*

*Показатель достоверности значений до и после лечения $p<0,05$; *показатель достоверности значений по сравнению со 2-й группой $p<0,05$.