

УДК: 616.12-005.4-002-084:615.22:577.115

А.В. КУРЯТА, Н.И. БАРДАЧЕНКО

/ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»/

Влияние средних доз симвастатина на липидный спектр крови, уровень системного воспаления в условиях вторичной профилактики ишемической болезни сердца

Резюме

Вплив середніх доз симвастатину на ліпідний спектр крові, рівень системного запалення в умовах вторинної профілактики ішемічної хвороби серця

О.В. Курята, Н.И. Бардаченко

Значна поширеність захворювань, асоційованих з атеросклерозом, насамперед – ішемічної хвороби серця (ІХС), підвищує актуальність проблеми корекції порушень ліпідного обміну. Залишається актуальним питання про ефективну дозу статинів та роль їх плейотропних ефектів.

Мета роботи. Оцінити ефективність симвастатину в середній дозі 40 мг на добу та взаємозв'язок з вираженістю плейотропних ефектів у хворих з ІХС та гіперхолестеринемією.

Методи дослідження. Обстежено 26 пацієнтів (20 чоловіків, 6 жінок; середній вік – 58,69±1,64 року) з ІХС та гіперхолестеринемією. Діагноз ІХС було підтверджено за результатами коронарографії. В сироватці крові досліджували рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВП), тригліцеридів (ТГ), С-реактивного білка (СРБ) та фібриногену. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНП) розраховували за формулою В.Т. Фрідвальда, визначали співвідношення ТГ/ХС ЛПВП. Залежно від рівня зниження ЗХС пацієнтів було розподілено на дві групи: перша – 14 (53,8%) осіб, у яких рівень ЗХС знизився менше ніж на 30%, друга – 12 (46,2%) пацієнтів, у яких рівень ЗХС знизився більше ніж на 30%.

Результати дослідження. Через два тижні лікування симвастатином рівень ЗХС знизився на 22,1% ($p=0,000001$), а через 8 тижнів – на 30,8% ($p=0,000001$), ХС ЛПНП – на 28,3% ($p=0,000001$) та 42,2% ($p=0,000001$) відповідно. Через 8 тижнів у всіх пацієнтів рівні фібриногену та СРБ знизилися на 0,3% ($p=0,754$) та 32% ($p=0,002$) відповідно. В першій групі рівень фібриногену знизився на 1,9% ($p=0,449$), рівень СРБ – на 42,4% ($p=0,007$), а в другій – на 1,4% ($p=0,919$) та 24,4% ($p=0,071$) відповідно.

Висновки. Симвастатин ефективний та безпечний при використанні у пацієнтів з ІХС та гіперхолестеринемією. Його застосування в практиці може зумовити зниження госпіталізації та смертності в популяції.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ліпідний спектр крові, симвастатин

Summary

The Effects of Mean Dose of Simvastatin on Blood Lipid Spectrum, the Level of Systemic Inflammation in the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease

O.V. Kuryata, N.I. Bardachenko

The high prevalence of diseases associated with atherosclerosis and ischemic heart disease (IHD) – primarily increases the urgency of the problem correction of lipid metabolism. Statins have shown pleiotropic effects, however the role of dose statins in patients with IHD remains debatable.

Objectives: we aimed to evaluate the efficacy of simvastatin in mean dose of 40 mg per day and relationship pleiotropic effects in patients with IHD and hypercholesterolemia.

Methods: 26 pts (20 M, 6 F, mean age – 58,69±1,64 years) with IHD and hypercholesterolemia. Diagnosis of IHD was verified by coronarography. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) levels, High-sensitivity CRP and fibrinogen levels were determined in the serum. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) was calculated by formula of W.T. Friedewald. Depending on the level of reduction TC patients were divided into two groups: the first – 14 (53,8%) patients with lowering cholesterol less 30% and the second – 12 (46,2%) patients with lowering cholesterol more than 30%.

Results: After 2 weeks of treatment with simvastatin, TC levels have been decreased by 22,1% ($p=0,000001$) and after 8 weeks – by 30,8% ($p=0,000001$), LDL-CH – by 28,3% ($p=0,000001$) and 42,2% ($p=0,000001$) respectively. After 8 weeks fibrinogen and CRP levels have been decreased by 0,3% ($p=0,754$) and 32% ($p=0,002$) respectively in all patients. Fibrinogen levels have been decreased by 1,9% ($p=0,449$), CRP levels – by 42,4% ($p=0,007$) in the first group; in the second – by 1,4% ($p=0,919$), CRP levels – by 24,4% ($p=0,071$) respectively.

Conclusion: Simvastatin is effective and safe for patients with IHD and hypercholesterolemia. Its administration may provide benefits for the reduction of hospitalizations and mortality in its population.

Key words: ischemic heart disease, blood lipid spectrum, simvastatin

Заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать основное место в структуре заболеваемости, смертности, первичной инвалидизации, играют ведущую роль в снижении общей продолжительности и качества жизни пациентов во всем мире (Амосова Е.Н., 2000; Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю., 2003; Бабушкина А.В., 2010).

На современном этапе развития медицины особое внимание уделяется главным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гиперхолестеринемия, курение и сахарный диабет (СД). Оценка роли каждого конкретного фактора при ишемической болезни сердца (ИБС) проводилась в международном исследо-

вани INTERHEART, целью которого было изучение связи острого коронарного синдрома и 9 факторов риска (дислипидемия, курение, АГ, ожирение, СД, стресс/депрессия, употребление алкоголя, потребление овощей и фруктов, физическая активность). Установлено, что вне зависимости от национальности, социально-этнических условий и пола в развитии острого инфаркта миокарда дислипидемия занимает первое место среди всех факторов риска. Дислипидемия является признанным, доказанным в крупных эпидемиологических исследованиях, в том числе Фремингемском [16], фактором риска (ФР) развития атеросклероза [8].

В настоящее время атеросклероз рассматривают как многофакторное состояние, развивающееся в виде хронического системного или острого локального воспаления в местах атеросклеротического поражения артерий (дестабилизация бляшки), протекающего на фоне характерных, во многом генетически детерминированных изменений метаболизма липидов [3]. Высокая распространенность заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, в первую очередь – ИБС, повышает актуальность проблемы коррекции нарушений липидного обмена. К этой проблеме приковано внимание как Европейского общества кардиологов (ESC), так и Ассоциации кардиологов Украины [13].

Лидирующие позиции в липидоснижающей терапии принадлежат статинам, эффект которых направлен преимущественно на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и общего холестерина (ОХС). Эффективность статинов в снижении частоты кардиоваскулярных событий и уровня общей смертности у пациентов высокого риска доказана в крупных клинических рандомизированных исследованиях [15, 23]. Уровень липидов крови относят к важнейшим модифицируемым факторам риска, успешная коррекция которого играет важную роль в улучшении прогноза у больных с ИБС, поэтому применение этих средств в настоящее время является одним из обязательных компонентов вторичной профилактики всех заболеваний сосудов атеросклеротического генеза [2].

Основной механизм действия статинов – конкурентное ингибирование 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – фермента, катализирующего синтез эндогенного холестерина в печени и в дистальных отделах тонкой кишки. Кроме того, у статинов в последние годы обнаружено множество новых терапевтических плейотропных свойств, не связанных с их гиполипидемическим действием: антиишемическое, антитромбоцитарное, противовоспалительное, улучшение функции сосудистой эндотелия, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, улучшение фибринолиза, что в сумме обуславливает высокую эффективность этих препаратов в лечении ИБС [4].

Результаты исследований, проводившихся на протяжении последних десятилетий, свидетельствуют о неравнозначном влиянии различных классов липидов на повышение кардиоваскулярного риска. Бесспорно, важную роль при этом играет повышение уровня ХС ЛПНП, снижение которого является на сегодня главной целью гиполипидемической терапии.

Так, в популяционном исследовании TNT [23] авторы оценили эффективность и безопасность снижения уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л. По результатам исследования было обнаружено, что при назначении аторвастатина в дозе 10 мг в сутки концент-

рация ЛПНП в крови составила 2,6 ммоль/л, а при назначении аторвастатина в дозе 80 мг в сутки – 1,9 ммоль/л. При этом при использовании низких доз препарата частота достижения первичной конечной точки составила 10,9%, а при более высоких дозах статина и того меньше – 8,7%, хотя снижение сердечно-сосудистой смертности не было достоверным. Дозу аторвастатина 80 мг отменяли из-за побочных эффектов почти в полтора раза чаще, чем дозу 10 мг. В исследовании IDEAL [15] одна группа пациентов в качестве липидоснижающей терапии получала аторвастатин в дозе 80 мг в сутки, вторая – симвастатин в дозе 20 мг в сутки. Цель исследования заключалась в определении, каким образом различия в подходах к снижению уровня ХС ЛПНП отразятся на частоте возникновения сердечно-сосудистой патологии у наблюдаемых пациентов. Исследование длилось в среднем 5 лет, его результаты показали, что между двумя группами больных не отмечено различий в смертности или частоте достижения первичных конечных точек. Однако риск развития нефатального инфаркта миокарда в группе аторвастатина был ниже (267 пациентов; 6%), чем в группе симвастатина (321 пациент; 7,2%). При этом необходимо отметить, что риск побочных реакций, требовавший полной отмены статина (в данном случае жизненно спасающего, поскольку все пациенты перенесли острый коронарный синдром) возрастал почти вдвое – 1,1% (симвастатин) в сравнении с 2,2% (аторвастатин); $p < 0,001$ [15].

Исследование с симвастатином 4S продемонстрировало его эффективность на фоне высоких уровней холестерина. В результате лечения симвастатином больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда или стенокардией коронарная смертность снизилась на 42% ($p < 0,00001$), общая смертность – на 30% ($p < 0,0003$), частота основных коронарных катастроф (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, успешная реанимация после остановки сердца) уменьшилась на 34% ($p < 0,00001$), количество операций коронарного шунтирования и баллонной ангиопластики снизилось на 37% ($p < 0,00001$). Именно после исследования 4S лечение статинами больных ИБС становится жизненно спасающим [18]. Однако вплоть до начала 2003 года оставался открытым вопрос – насколько эффективны статины в снижении коронарной и общей смертности у больных высокого и очень высокого коронарного риска при нормальном или низком (на тот период времени) уровне ХС ЛПНП.

На этот вопрос впервые был получен ответ в исследовании с симвастатином HPS. До сегодняшнего дня это исследование остается уникальным по следующим причинам [17]:

- исследование было организовано Британским фондом сердца и Медицинским исследовательским советом, а не фармацевтической компанией-производителем;
- количество включенных в исследование больных – более 20 000 с длительностью наблюдения более 5 лет;
- в исследование включались только те пациенты, которым, по мнению лечащего врача, статины не были показаны (из-за низких значений холестерина).

Главный результат исследования – снижение коронарной и общей смертности вне зависимости от исходного уровня холестерина, возраста, пола, степени компенсации СД и сопутствующей терапии у пациентов с ИБС, атеросклеротическим пораже-

нием периферических артерий, СД и АГ. При этом переносимость дозы 40 мг симвастатина не отличалось от переносимости плацебо. Результаты данного исследования послужили основанием для пересмотра рекомендаций по лечению дислипидемий во всем мире, в том числе на родине исследования HPS – в Великобритании, как для первичной, так и для вторичной профилактики, причем для старта лечения указан только симвастатин [17].

Однако в рутинной клинической практике чаще используются средние суточные дозы статинов (10–20 мг аторвастатина и 20–40 мг симвастатина в сутки) как более хорошо переносимые, а в большинстве проведенных исследований со статинами сравнивались те дозы, которые редко используются кардиологами в ежедневной практике даже сегодня. Поэтому остается актуальным и представляет интерес исследование эффективности и безопасности использования средних доз статинов у пациентов с высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений, особенно в амбулаторной практике [1, 9].

Цель исследования: оценить гиполипидемическую эффективность и безопасность применения симвастатина в средней дозе 40 мг в сутки (препарат Вабадин, фирма Berlin-Chemie Menarini Group, Германия) у пациентов с ИБС на фоне гиперхолестеринемии.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 26 человек (20 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст – 58,69 ± 1,64 года) с ИБС и подтвержденной гиперхолестеринемией. Среди обследованных пациентов стенокардия напряжения II и III функциональных классов (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов – Canadian Cardiovascular Society's functional classification system) (ФК по NYHA) [10] была зарегистрирована у 12 (46,2%) пациентов: II ФК – у 9 (34,6%), III – у 3 (11,5%). Одиннадцать (42,3%) пациентов перенесли острый инфаркт миокарда. Сахарный диабет был у 5 (19,2%) человек, АГ – у 23 (88,5%) со средней длительностью – 11,57 ± 2,57 года. Четверо (15,4%) больных были курильщиками. Критерии включения в исследование: согласие пациента, наличие ИБС, наличие дислипидемии. Критерии исключения: онкологические заболевания; острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты, повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза); острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз сосудов, значимые нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда в анамнезе сроком до 6 месяцев; прием любых гиполипидемических препаратов за 4–6 недель до исследования.

Всем пациентам проводилось определение содержания в сыворотке крови ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) иммуно-ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Chemistry Analyzer RT-1904С» с использованием наборов реагентов фирмы «Human» (Германия). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле W.T. Friedewald [14]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2),$$

где ТГ/2,2 – содержание холестерина в составе холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Для углубленной характеристики дислипидемии (ДЛП) дополнительно определяли концентрацию ХС в составе не-ЛПВП по разнице ОХС и ХС ЛПВП. Также учитывая, что отличительной чертой ДЛП является одновременное нарушение метаболизма ЛПВП и ТГ, определяли соотношение ТГ/ХС ЛПВП, которое характеризует вклад липопротеидполиза ТГ-содержащих ЛПОНП в образование ЛПВП, а также рассчитывали соотношения ХС ЛПВП/ОХС, ОХС/ХС ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП, значения которых свидетельствуют о риске развития и прогрессирования атеросклероза [22].

Вышеуказанные показатели липидного обмена определялись, соответственно, в исходном состоянии до назначения симвастатина и через 8 недель от начала гиполипидемической терапии (согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза); промежуточными точками были выбраны 2 и 6 недель.

Учитывая результаты крупных клинических исследований симвастатина 4S и HPS, эффективность исследуемого препарата считалась достаточной при снижении ОХС и ХС ЛПНП не менее чем на 1,0 ммоль/л.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли путем полуколичественного определения в неразведенной сыворотке методом агглютинации латексных частиц с помощью наборов «HUMATEX» («Human», Германия) на полуавтоматическом анализаторе «Chemistry Analyzer RT-1904С».

Для оценки безопасности гиполипидемической терапии симвастатином в дозе 40 мг в сутки в динамике наблюдения за пациентами проводили биохимическое исследование крови с определением содержания мочевины, креатинина, глюкозы, активности печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы – АсАТ, аланинаминотрансферазы – АлАТ) стандартными общеизвестными методами, а также рассчитывали клиренс креатинина по Cockcroft-Gault (1976) [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft® Excel 2000» (Microsoft®), «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.). Учитывая малый объем выборок, применяли методы непараметрической статистики – при описании количественных признаков данные были представлены в виде медианы (Me), качественных –

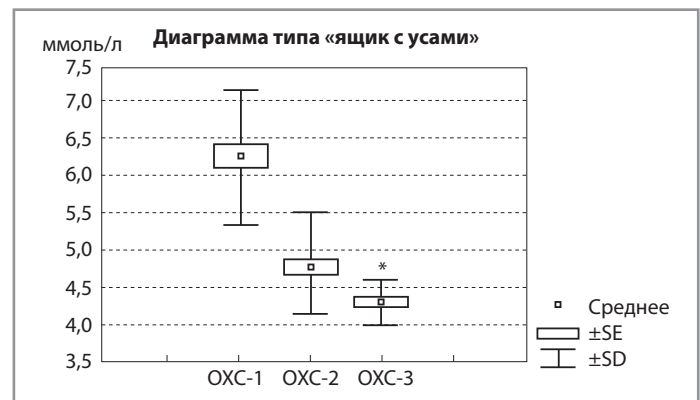


Рис. 1. Динамика изменения показателей общего холестерина (ОХС) на фоне лечения

Примечание: ОХС-1 – начало лечения, ОХС-2 – через 2 недели лечения, ОХС-3 – к концу 6-й недели лечения; * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

в процентах. Для сравнения показателей в двух зависимых группах использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon test).

Результаты и их обсуждение

Все пациенты успешно завершили исследование согласно протоколу.

Результаты проведенного исследования гиполипидемических эффектов симвастатина (препарат Вабадин), который применяется с целью коррекции атерогенной ДЛП, свидетельствуют о том, что назначение препарата в дозе 40 мг в сутки уже через 2 недели приводит к выраженному гиполипидемическому эффекту. Так, средний уровень ОХС уже через 2 недели лечения достоверно снизился в среднем на 22,1% ($p=0,000001$), а к концу 6-й недели – на 30,8% ($p=0,000001$) (рис. 1). При этом снижение содержания в крови ОХС происходило преимущественно за счет снижения концентрации ХС ЛПНП соответственно на 28,3% ($p=0,000001$) через 2 недели и на 42,2% ($p=0,000001$) – через 6 недель наблюдения (рис. 2).

Положительное влияние симвастатина на повышенный уровень ОХС и его фракцию в составе ЛПНП является чрезвычайно

важным, так как именно эти показатели непосредственно коррелируют с риском атеросклероза и связанным с ним кардиоваскулярным риском. Снижение данных показателей в результате гиполипидемической терапии сопровождается достоверным улучшением прогноза заболевания.

Кроме ХС ЛПНП, который остается главным «отрицательным персонажем» атерогенеза и главной липидной мишенью терапии, существуют другие липидные фракции, способные вносить свой вклад в повышение кардиоваскулярного риска, такие как ТГ и ХС ЛПВП. Так, через 2 недели приема препарата достоверного снижения уровня ТГ не было зарегистрировано (средний уровень ТГ снизился на 25,2%; $p=0,326$), а к концу 6-й недели этот показатель достоверно снизился на 46,0% ($p=0,005$) (рис. 3). Динамика содержания ХС ЛПВП через 2 и 6 недель составила 2,2% ($p=0,845$) и 5,2% ($p=0,424$) соответственно (рис. 4).

Существует доказательная база [9], согласно которой уровень ХС не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП = ОХС – ХС ЛПВП) может рассматриваться как более сильный предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем ХС ЛПНП. Следовательно, вторичной стратегической целью гиполипидемической терапии можно рассматривать сни-

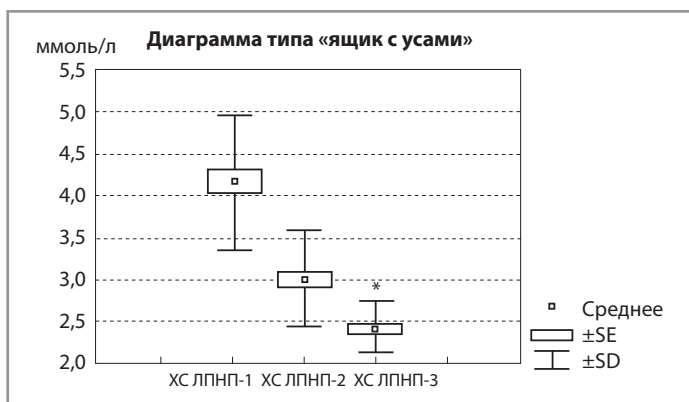


Рис. 2. Динамика изменения показателей холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне лечения

Примечание: ХС ЛПНП-1 – начало лечения, ХС ЛПНП-2 – через 2 недели лечения, ХС ЛПНП-3 – к концу 6-й недели лечения; * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

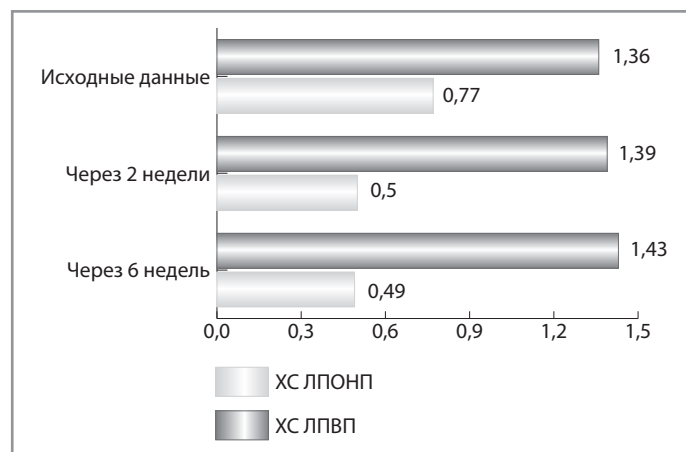


Рис. 4. Динамика показателей липидного комплекса на разных этапах наблюдения

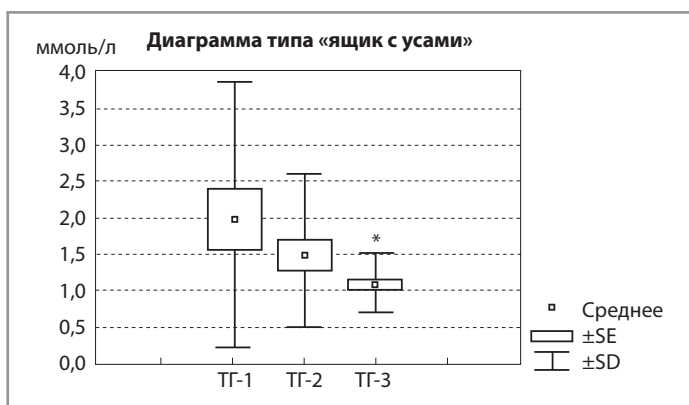


Рис. 3. Динамика изменения показателей триглицеридов (ТГ) на фоне лечения

Примечание: ТГ-1 – начало лечения, ТГ-2 – через 2 недели лечения, ТГ-3 – к концу 6-й недели лечения; * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

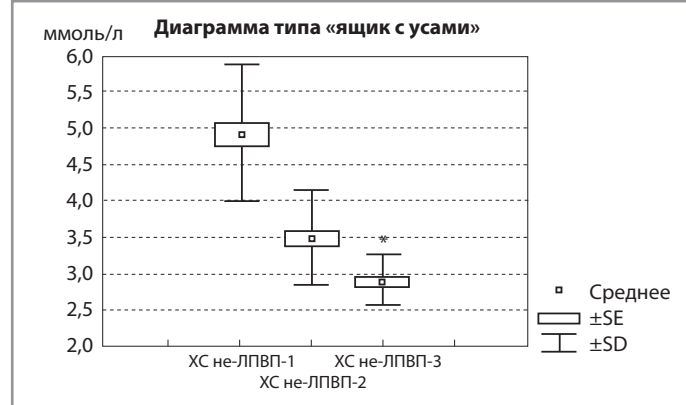


Рис. 5. Динамика изменения показателей ХС не-ЛПВП на фоне лечения

Примечание: ХС не-ЛПВП-1 – начало лечения, ХС не-ЛПВП-2 – через 2 недели лечения, ХС не-ЛПВП-3 – к концу 6-й недели лечения; * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона

жение уровня ХС не-ЛПВП <4 ммоль/л. В начале исследования уровень ХС не-ЛПВП <4 ммоль/л был зарегистрирован у 2 (7,7%) пациентов, через 2 недели – у 20 (76,9%), а в конце 6-й недели наблюдения этого показателя достигли все 26 (100%) пациентов. Средний уровень ХС не-ЛПВП через 2 недели снизился на 28,8% ($p=0,000001$) и на 40,8% ($p=0,000001$) – в конце терапии (рис. 5).

Согласно литературным данным для оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии более информативным является показатель соотношения ТГ/ЛПВП, чем изолированное определение уровня ОХС [20].

В норме уровень соотношения ТГ/ЛПВП не должен превышать 2 усл. ед.; 2–4 усл. ед. оценивают как высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), 4 и более усл. ед. – очень высокий ССР (табл. 1). В результате проводимой терапии через 2 недели нормального уровня соотношения ТГ/ЛПВП достигли 23 (88,5%), через 6 недель – 25 (96,2%) пациентов.

Снижение концентрации ОХС крови на 10% приводит к снижению смертности от заболеваний сердца на 20%, а при сниже-

Таблица 1. Динамика показателей соотношения ТГ/ЛПВП

Показатель	Нормативы	До лечения	Через 2 недели	Через 6 недель
ТГ/ЛПВП	<2 усл. ед.	22 (84,6%)	23 (88,5%)	25 (96,2%)
	2–4 усл. ед.	2 (7,7%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)
	>4 усл. ед.	2 (7,7%)	–	–

Таблица 2. Средние значения показателей липидного комплекса до лечения по группам

Показатель		До лечения		p
		Первая группа (↓ ОХС <30%)	Вторая группа (↓ ОХС >30%)	
ОХС	До лечения	5,76 ± 0,11	6,84 ± 0,24	0,002*
	Через 6 недель	4,36 ± 0,08	4,29 ± 0,09	0,530
ХС ЛПНП	До лечения	3,8 ± 0,18	4,59 ± 0,16	0,019*
	Через 6 недель	2,41 ± 0,06	2,42 ± 0,11	1,000
ХС ЛПВП	До лечения	1,36 ± 0,07	1,38 ± 0,09	0,875
	Через 6 недель	1,50 ± 0,05	1,35 ± 0,07	0,068
ХС ЛПОНП	До лечения	0,69 ± 0,16	0,86 ± 0,24	0,814
	Через 6 недель	0,46 ± 0,04	0,53 ± 0,05	0,480
ТГ	До лечения	1,73 ± 0,36	2,36 ± 0,65	0,754
	Через 6 недель	0,97 ± 0,09	1,23 ± 0,12	0,182
КА	До лечения	3,89 ± 0,40	4,53 ± 0,52	0,272
	Через 6 недель	1,93 ± 0,08	2,31 ± 0,26	0,327
ХС не-ЛПВП	До лечения	4,42 ± 0,10	5,46 ± 0,30	0,003*
	Через 6 недель	2,87 ± 0,06	2,95 ± 0,11	0,814
ТГ/ЛПВП	До лечения	1,58 ± 0,53	2,05 ± 0,79	0,814
	Через 6 недель	0,65 ± 0,07	0,96	0,071

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности, ХС не-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ/ЛПВП – соотношение триглицериды/липопротеиды высокой плотности; p – достоверность между исходными показателями 1-й и 2-й групп по критерию Вилкоксона.

нии в крови концентрации ХС ЛПНП, входящего в состав ОХС, на 30% на фоне приема статины можно ожидать снижения риска развития инфаркта миокарда на 33%, мозгового инсульта – на 29%, сердечно-сосудистых осложнений – на 29% и общей смертности – на 22%. Согласно литературным данным гиполлипидемическая терапия считается эффективной, когда на фоне проводимой терапии средний уровень ОХС крови снижается на 20% и более [12]. По результатам данного исследования к концу 6-й недели у всех 26 (100%) пациентов средний уровень ОХС снизился более чем на 20%. Учитывая это, авторы разделили пациентов по уровню снижения ОХС на две группы (критерием снижения ОХС был показатель 30%): в первую группу вошли пациенты со снижением ОХС крови до 30% – 14 (53,8%) человек, во вторую – пациенты со снижением ОХС более чем на 30% – 12 (46,2%).

В результате полученных данных отмечено, что во 2-й группе до лечения средние показатели ОХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП были достоверно выше по сравнению с показателями 1-й группы ($p=0,002$; $p=0,019$; $p=0,003$ соответственно) (табл. 2).

В конце 6-й недели достоверных отличий между показателями липидного спектра в группах наблюдения не было.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что степень влияния симвастатина на липидные фракции зависит от их исходного уровня.

В нашем исследовании одновременно с гиполлипидемическим эффектом симвастатина (препарат Вабадин) изучено его влияние на уровень фибриногена как независимого и мощного предиктора сосудистых событий.

В ряде исследований не было отмечено существенных изменений уровня фибриногена при лечении симвастатином. Другие клинические исследования продемонстрировали, что симвастатин (10–20 мг в сутки) существенно снижал концентрацию фибриногена у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, что имеет важное значение в предупреждении развития тромботических осложнений. Исследователи отметили, что у пациентов с ИБС даже кратковременная терапия симвастатином (20 мг) в течение 4 недель приводила к существенному снижению концентрации фибриногена и улучшению клинического течения стенокардии [7].

В данном исследовании средний уровень фибриногена в крови снизился на 0,3% ($p=0,754$). Также не было выявлено достоверных изменений среднего уровня фибриногена по выделенным группам: в группе со снижением ОХС <30% средний уровень фибриногена снизился на 1,9% ($p=0,449$), а в группе со снижением среднего уровня ОХС >30% – на 1,4% ($p=0,919$). Особый интерес и дискуссию вызывают противовоспалительные свойства статинов. При этом результаты экспериментальных исследований подтверждают прямую взаимосвязь между уровнем ХС ЛПНП и воспалительным процессом [19]. СРБ является независимым фактором высокого риска возникновения ССЗ (в том числе развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения) и смертности от ССЗ, который коррелирует с распространением субклинического атеросклероза. По мнению некоторых авторов, даже однократно определенная концентрация СРБ – более значимый предиктор коронарных событий, чем уровень ХС ЛПНП. Этот показатель помогает выявить пациентов с высоким ССР, но с нормальным уровнем ХС ЛПНП, и может существенно

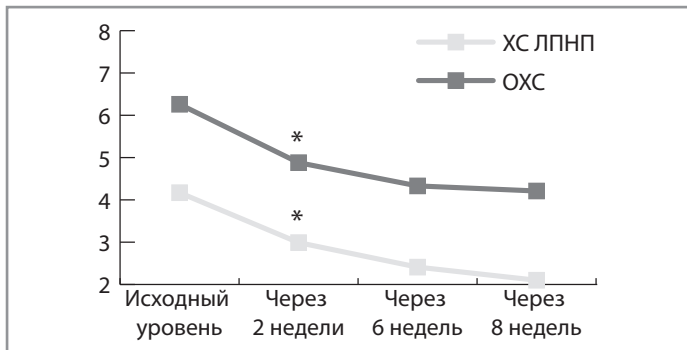


Рис. 6. Динамика изменений показателей общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на всех этапах наблюдения

Примечание: * – достоверность между показателями по критерию Вилкоксона.

дополнить прогностическую значимость информации, полученной с помощью Фремингемского алгоритма, что требует дальнейшего изучения (Prichard S., 2003).

На фоне проводимой терапии к концу исследования средний уровень СРБ снизился на 32% ($p=0,002$), что свидетельствует о значительном противовоспалительном эффекте симвастатина. Анализируя снижение уровня СРБ по выделенным группам пациентов, полученные данные свидетельствуют о том, что в группе со снижением ОХС <30% средний уровень СРБ достоверно снизился на 42,4% ($p=0,007$), а в группе со снижением среднего уровня ОХС >30% – на 24,4% ($p=0,071$).

Остается актуальной проблема безопасности и переносимости применения статинов, так как пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, в том числе поражение гепатобилиарной системы. Отсутствие достоверного повышения уровня трансаминаз в данном исследовании у пациентов свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности дозы 40 мг препарата Вабадин.

Контроль среднего уровня ОХС и ХС ЛПНП через 8 недель от начала исследования показал, что по сравнению с показателями на 6-й неделе наблюдения достоверных изменений не выявлено, что свидетельствует о стабильности достигнутого эффекта (рис. 6).

Таким образом, лечение симвастатином (препарат Вабадин) в средних дозах 40 мг в сутки у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией приводило к благоприятному изменению липидного профиля, этому соответствовал хороший профиль безопасности и переносимости.

Выводы

1. Под влиянием терапии симвастатином (Вабадин) в дозе 40 мг в сутки в течение короткого промежутка времени (2 недели) средний уровень липидов достоверно снижался: ОХС – на 22,1%, ХС ЛПНП – 28,3%, ТГ – на 24,6%. К 8-й неделе исследования эти показатели достигали уровня 30,8%, 42,2% и 46,0% соответственно.
2. Чем выше исходные показатели ОХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП – тем выше процент динамики показателей.

3. К концу исследования прием симвастатина (препарат Вабадин) способствовал снижению уровня СРБ на 32%. В группе со снижением ОХС <30% средний уровень СРБ достоверно снизился на 42,4% ($p=0,007$), а в группе со снижением среднего уровня ОХС >30% – на 24,4% ($p=0,071$).
4. Препарат симвастатина Вабадин безопасен в применении, не вызывал значимых побочных эффектов, которые бы потребовали коррекции дозы препарата или прекращения терапии.

Список использованной литературы

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Гиполипидемическая терапия: современный взгляд на симвастатин // Здоровье Украины. – 2008. – №21/1.
2. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний; эффективность и безопасность / Ю.А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – №2. – С. 48–53.
3. Курята О.В. Якість контролю факторів ризику хворих на ІХС, у яких було виконано агіографічне дослідження коронарних артерій (аналіз трирічного досвіду) / О.В. Курята, Н.І. Бордаченко // Укр. кардіол. журн. (дод. 1. Матеріали X Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23–35 вересня 2009 р.). – 2009. – С. 83.
4. Кухарчук В.В. Терапия нарушенной липидного обмена. Часть II / В.В. Кухарчук // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, №10. – С. 72–77.
5. Мамедов Н.М. Проблемы использования статинов в России // Consilium medicum. – 2007. – С. 9.
6. Мітченко О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
7. Мостовой Ю.М. Оценка эффективности и безопасности вабадина / Ю.М. Мостовой // Новости медицины и фармации. – 2010. – №10 (326) – С. 3–4.
8. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К.: МБЦ «Медінформ», 2011. – 166 с.
9. Чернишов В.А. Поліклінічний досвід застосування препарату Вабадин (симвастатин) в корекції дисліпідемії у пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень. / В.А. Чернишов, І.І. Єрмакович // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – №5 (19). – С. 18–25.
10. Campeau L. Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later / L. Campeau // Canadian Journal of Cardiology. – 2002. – Vol. 18 (4). – P. 439–442.
11. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // Nephron. – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41.
12. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial / S.E. Nissen, J.N. Stephen, I. Sipahi et al. // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
13. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
14. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
15. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction / T.R. Pedersen, O. Faergeman, J.J.P. Kastelein et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 294 (19). – P. 2437–2445.
16. Kannel W.B. The coronary profile: 12-year follow-up in Framingham Study / W.B. Kannel, W.P. Castelli, M.P. McNamara // J. Occup. Med. – 1987. – Vol. 9. – P. 611–619.
17. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial / Sleight P., Peto R. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.
18. NICE clinical guideline 67. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease / J. Robson, P. Brindle, P. Gill et al. // NICE. – 2008. – 43 p.
19. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? / J.G. Robinson, B. Smith, N. Maheshwari, H. Schrott // JACC. – Vol. 46 (10). – P. 1855–1862.
20. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study / J. Jeppesen, H.O. Hein, P. Suadicani, F. Gyntelberg // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17. – P. 1114–1120.
21. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.
22. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk / Wallius G., Jungner I., Aastveit A.H. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2004. – Vol. 42 (12). – P. 1355–1363.
23. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (14). – P. 1425–1435.