

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКАА. М. Одуд¹, В. И. Коломиец¹, И. Е. Белая¹, О. Л. Цегельник²¹ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»,²Луганская городская клиническая многопрофильная больница №7

Результаты проведенного нами исследования подтверждают положительное влияние микронизированного фенофибрата 145 мг на липидный спектр при его добавлении к терапии статинами. Комбинированное назначение статинов и фибратов – это эффективный и безопасный метод решения важных задач современной кардиологической практики, направленных на улучшение прогноза у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, статины, фибраты

Вступление. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать первое место среди причин смерти в индустриально развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (2006), от ССЗ ежегодно умирают 17 млн человек, что составляет не менее 1/3 всех смертей. Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии с позиций заболеваемости и смертности являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, так как именно с ними связано более чем 70 % всех смертей сердечно-сосудистого генеза. К 2020 г. ИБС и инсульт станут ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире, причем число смертей от ИБС достигнет 20 млн, а к 2030 г. – 34 млн. В Украине примерно 24,3 млн больных с ССЗ. На их долю в структуре общей смертности населения Украины приходилось в 2008 году 63,6 %. В странах Евросоюза этот показатель составил 50,2 % [1].

Существует четкий алгоритм лечения пациентов с ИБС в рамках доказательной медицины [5]. Стратегия ведения пациентов с различными формами ИБС заключается в проведении широкого комплекса мероприятий, включающих немедикаментозные методы воздействия и использование врачебных вмешательств как терапевтического, так и хирур-

гического характера [11].

Особое место в первичной и вторичной профилактике ИБС занимает рациональная гиполипидемическая терапия, позволяющая улучшить прогноз у данной категории пациентов. Среди медикаментозных препаратов заметную роль играют статины, эффективность которых доказана в многочисленных клинических исследованиях [4, 7]. В этих исследованиях была продемонстрирована не только их способность снижать уровень атерогенных липидов, но и уменьшать частоту осложнений ИБС более чем на 25–40 %. Статины, являясь основными препаратами для лечения дислипидемии, обладают широким спектром разнообразных свойств. Эффективность статинов связана с улучшением функции эндотелия, устранением воспаления, стабилизацией атеросклеротической бляшки, предупреждением прогрессирования и/или регрессом атеросклеротического процесса.

Говоря о коррекции дислипидемии, нельзя не коснуться вопроса о роли липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в формировании риска развития сердечно-сосудистых событий. Хорошо известны атеропротективные эффекты ЛПВП. При анализе результатов исследования MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) и CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) было показано, что не только уровень ТГ плазмы является независимым фактором риска ИБС, но и уровни модифицированных липопротеидов, богатых ТГ, коррелируют с тяжестью ИБС, этот факт был подтвержден и другими исследователями [8].

Часто снижение ЛПВП сочетается с гипертриглицеридемией, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, курением и малоподвижным образом жизни, что отражается на увеличении риска ССЗ. В настоящее время считается, что желаемый уровень ТГ составляет < 1,7 ммоль/л. Безусловно, гипертригли-

церидемия ассоциирована с повышенным риском ИБС, что показано, в частности, в эпидемиологическом Копенгагенском исследовании. Известно, что при назначении статинов обычно наблюдают умеренное снижение уровня ТГ на 6–12 % и повышение ЛПВП в плазме крови на 7–8 %. Тем не менее больным со сниженным ХС ЛПВП, повышенным уровнем ТГ, имеющих сахарный диабет или метаболический синдром, показано назначение фибратов [9].

Современное лечение дислипидемии статинами фокусируется на снижении концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и игнорирует такие важные показатели, как уровни ЛПВП и ТГ. Данные многих исследований указывают на то, что ЛПНП – не единственный фактор, повышающий риск развития ССЗ. Известно, что терапия статинами снижает риск развития кардиоваскулярных событий примерно лишь на треть. Этот риск еще выше у пациентов с диабетом. По данным HPS (Heart Protection Study), на фоне статинотерапии он снижался только на 22 %, а по данным CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), – на 32 % [10]. В трайле HHS (Helsinki Heart Study) с целью первичной профилактики ССЗ назначали фибраты, в результате терапии которыми остаточный риск развития упомянутых заболеваний снижался на 71 % [10]. Подобным образом, по данным FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) [9], применение фибратов для первичной профилактики ССЗ приводило к снижению остаточного риска с 19 % до 8,9 %. Пациенты с выраженной дислипидемией (уровень ТГ > 2,3 ммоль/л и низкая концентрация ЛПВП) имели наибольший риск развития ССЗ (17,8 % в течение 5 лет). Фенофибрат наиболее эффективно (на 27 %) снижал риск развития ССЗ у лиц с выраженной дислипидемией. Итак, хотя статинотерапия снижает риск развития ССЗ, она не влияет на риск развития ССЗ, обусловленный низкой концентрацией ЛПВП и высоким уровнем ТГ. Терапия фенофибратом влияет на все три показателя (хотя некоторые фибраты не снижают уровень ЛПНП).

В исследовании ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [3] изучали сравнительную эффективность комбинации симвастатина и фенофибрата с монотерапией симвастатином в лечении лиц с диабетом 2-го типа и высоким риском развития кардиоваскулярных событий. Авторы ACCORD на основании анализа субгрупп заключают, что добавление фенофибрата к ста-

тинотерапии оказывает благоприятный эффект у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и выраженной дислипидемией. Эта точка зрения согласуется с данными рекомендаций NCEP III (National Cholesterol Education Program III), в которых говорится о необходимости добавления фибрата пациентам, у которых гипертриглицеридемия и низкие концентрации ЛПВП персистируют, несмотря на терапию статинами.

По мнению Farnieretal [6], при смешанных дислипидемиях пациентам, которые имеют высокий кардиоваскулярный риск, не достигшим целевого показателя ЛПВП, или имеющим высокие уровни ТГ либо низкие ЛПВП, показана комбинированная терапия статинами и фенофибратом.

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности и безопасности комбинированной гиполипидемической терапии (статинами и фибратами) у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы исследования. Обследован 21 пациент с различными формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения – 10, постинфарктный кардиосклероз – 8, диффузный кардиосклероз – 3) без сопутствующего сахарного диабета. Мужчин – 16, женщин – 5. Возраст обследованных от 47 до 64 лет (средний возраст – 54,2±3,1 года). 18 больных (85,7 %) имели гипертоническую болезнь I–III стадий с 1–2 степенью повышения артериального давления. У 12 пациентов (57,1 %) была избыточная масса тела либо ожирение I или II степени.

Все обследованные получали лечение в соответствии с диагнозом согласно существующим рекомендациям, в т.ч. статины. Длительность приема статинов (аторвастатина) до включения в исследование составила от 3 месяцев до 1,5 лет. Суточная доза аторвастатина – 10 или 20 мг препарата. На фоне указанной терапии наблюдали либо достижение целевых уровней ХС ЛПНП (< 1,8 ммоль/л), либо уровень последних оставался умеренно повышенным. Но при этом содержание ТГ превышало 2,2 ммоль/л на фоне нормального либо пониженного уровня ХС ЛПВП. Согласно Американской Национальной образовательной программе по холестерину [8], в такой ситуации для достижения целевых уровней ТГ рекомендуют комбинированную терапию статинами и фибратами. Мы оставляли ранее принимаемый пациентом аторвастатин, но в дозе только 10 мг, и добавляли микронизированный фенофибрат (145 мг). Статины па-

Динамика показателей липидного спектра и печеночных ферментов у больных ИБС в процессе лечения аторвастатином и микронизированным фенофибратом 145 мг ($M \pm m$; $n=21$)

Показатель	До назначения фенофибрата 145мг	Через 4 недели после назначения фенофибрата 145 мг
Общий ХС, ммоль/л	4,51±0,18	4,31±0,14
ТГ, ммоль/л	2,34±0,32	1,69±0,18*
ХС–ЛПВП, ммоль/л	0,92±0,04	1,21±0,05
ХС–ЛПНП, ммоль/л	2,42±0,11	2,35±0,12
АЛАТ, МЕ/л	25,8±1,9	26,7±1,8
АСАТ, МЕ/л	22,6±1,7	23,7±1,3

Примечание: * различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости $p < 0,05$

циенты принимали вечером после ужина, а фенофибрат – 1 таблетка (145 мг) в обед независимо от приема пищи.

Определяли уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП натошак с помощью биохимического анализатора «COBAS» INTEGRA 400 Plus. Печеночные трансаминазы – аланиновую и аспарагиновую аминотрансферазы (АЛАТ и АСАТ), креатинин определяли также с помощью этого же прибора. Креатинин измеряли однократно для выявления возможных противопоказаний к применению липид-корректирующей терапии.

Больные обследовались дважды: до и через 4 недели после добавления к лечению микронизированного фенофибрата в дозе 145 мг.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета анализа данных Microsoft Excel. Вероятность различий показателей оценивали с применением t-критерия Стьюдента для парных величин. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Динамика исследуемых показателей под влиянием комбинированной гиполипидемической терапии у больных различными формами ИБС приведена в табл.1. Из таблицы видно, что через 4 недели после добавления к лечению фенофибрата 145 мг были получены дополнительные липид-корректирующие эффекты, которые включали достижение целевого уровня ТГ (достоверное уменьшение показателя, $p < 0,05$), понижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП (не достоверно, $p > 0,05$), а также

наметилась тенденция к повышению ХС ЛПВП ($p > 0,05$).

Указанные сдвиги липидного спектра с достижением целевого уровня ТГ и ХС ЛПВП (только для мужчин) являются позитивным моментом с точки зрения влияния дислипидемий на прогноз основных сердечно-сосудистых событий у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. Появление положительных сдвигов в липидограмме у обследованных больных, безусловно, связано с эффектами фенофибрата, так как вышеуказанные изменения появились после добавления к лечению данного препарата. Полученные результаты ещё раз подтверждают мысль о том, что достижение целевых значений липидов путём рациональной комбинации липид-корректирующих средств, является более эффективным, чем монотерапия дислипидемий.

Ни в одном случае нами не было зарегистрировано патологическое повышение печеночных ферментов (АЛАТ, АСАТ) на фоне совместного применения статинов и фибратов.

Выводы. Таким образом, результаты проведенного нами исследования подтверждают положительное влияние микронизированного фенофибрата 145 мг на липидный спектр при его добавлении к терапии статинами. Комбинированное назначение статинов и фибратов – это эффективный и безопасный метод решения важных задач современной кардиологической практики, направленных на улучшение прогноза у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М. Н. Дебаты о целесообразности применения фибратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений / М. Н. Мамедов // Обзоры клинической кардиологии. – Приложение. №1.– 2007. – Р. 25–35.
2. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по Европейским странам (2008) // Med. Rev. – 2009. – № 1 (06). – С. 6–12.
3. ACCORD Study Group (Ginsberg H. N., Elam M. B., Lovato L. C. et al.) Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus / H. N. Ginsberg H., M. B. Elam, L. C. Lovato et al. // N Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362 (17). – P. 1563–1574.
4. Davignon J., Laaksonen R. Low density lipoprotein-independent effects of statins / J. Davignon, R. Laaksonen // Curr. Opin. Lipidol. – 1999. – Vol. 21. – P. 543–559.
5. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris // Eur. Heart J.– 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
6. Farnier M. Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing / M. Farnier // Vasc. Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4 (5). – P. 991–1000.
7. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation / W. Koenig // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 19–26.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, & Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.
9. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study / R. Scott, R. O'Brien, G. Fulcher et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32 (3). – P. 493–498.
10. Seth Loomba R., Arora R. Fibrates: where are we now? / R. Seth Loomba, R. Arora // The Adv. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 3 (1). – P. 91–96.
11. Timmis A. D. Heart Review: prognosis of stable angina pectoris; why we need larger population studies with higher endpoint resolution / A. D. Timmis // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 786–791.

О. М. Одуд, В. І. Коломієць,
І. Є. Беляя, О. Л. Цегельник
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ ДУЖЕ ВИСОКОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

м. Луганськ, Україна

Резюме. Результати досліджень підтвердили позитивний вплив мікронізованого фенофібрата 145 мг на ліпідний спектр, коли він додається до терапії статинами. Комбіноване призначення статинів та фібратів є ефективним та безпечним методом вирішення важливих задач сучасної кардіологічної практики, що спрямовані на покращення прогнозу в пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, статини, фібрати

A. M. Odud, V. I. Kolomiets,
I. Ye. Belaya, O. L. Czegelnik
EXPERIENCE OF COMBINATION OF THE CHOLESTEROL-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Lugansk, Ukraine

Summary. The results of our studies confirm the positive impact of 145 mg micronized fenofibrate on lipid spectrum when it is added to the statin therapy. The combined appointment of statin and fibrates are effective and safe method for solving important problems of modern Cardiology practices aimed at improving the prognosis in patients with very high cardiovascular risk.

Key words: ischemic heart disease, dyslipidemia, statins, fibrates