



УДК: 616.12-005.4+616.153.9151-085.22

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С АТЕРОГЕННЫМИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯМИ

**Г.С. МАЛЬ  
М.В. ЗВЯГИНА**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*mgalina@kursknet.ru*

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, остаются одной из самых актуальных нерешенных задач современной медицины. В последние годы убедительно доказано, что гиполипидемическая терапия способна замедлить темп развития атеросклероза. В тоже время, не решены вопросы, касающиеся индивидуального подхода к коррекции различных нарушений липидного обмена у пациентов с разными типами гиперхолестеринемии в случае недостаточной эффективности статинов. В исследовании участвовало 98 пациентов с атерогенными гиперлипидемиями, статины второго и четвертого поколения являлись стартовой терапией. При использовании монотерапии статином второго поколения целевые значения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были достигнуты лишь у каждого третьего пациента, при использовании монотерапии статином четвертого поколения у каждого второго. Пациентам, не достигшим целевых значений липидтранспортной системы, назначалась комбинированная терапия, включающая статин второго поколения и эзетимиб. Благодаря фармакологической коррекции с помощью комбинированной терапии удалось достичь целевого уровня ЛПНП более чем в двух случаях из трех.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца (ИБС); Гиперлипидемия (ГЛП); Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); Холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

**Введение.** Связь сердечнососудистых событий с уровнем общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) хорошо известна и на сегодняшний день не вызывает сомнений [2, 3, 7]. Так, в крупных эпидемиологических исследованиях (Фрамингемское, MRFIT) была обнаружена отчетливая прямая корреляция между концентрацией холестерина и уровнем смертности от ИБС. Согласно Рекомендациям ВНОК 2012 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена первой линией фармакотерапии гиперхолестеринемии являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины [6, 8, 9]. Влияние статинов на показатели липидтранспортной системы показано во многих крупномасштабных клинических испытаниях. По результатам проспективных исследований, таких как 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS и др. статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, повышают уровень ХС ЛВП на 8-10% и снижают уровень ТГ на 10-15% [10, 11, 12]. В этих же исследованиях наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности, а в некоторых и общей смертности. Но у значительного числа больных применение статинов в максимальных дозировках не приводит к достижению целевого уровня ЛПНП. Таким пациентам показана комбинированная гиполипидемическая терапия [1, 4, 5, 1].

**Цель работы:** изучение сравнительной эффективности гиполипидемической терапии в виде монотерапии различными поколениями статинов и комбинированной терапии в комбинации с эзетимибом у больных ишемической болезнью сердца с изолированной и сочетанной гиперлипидемией.

**Задачи исследования:** провести сравнительный анализ гиполипидемической эффективности симвастатина и розувастатина в коррекции изолированной и сочетанной гиперлипидемии у больных ишемической болезнью сердца;

провести сравнительный анализ гиполипидемической эффективности монотерапии различными поколениями статинов и комбинированной терапии, включающей эзетимиб;

определить место комбинированной терапии в лечении пациентов ИБС с атерогенными гиперлипидемиями.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 98 больных ИБС с первичной изолированной и сочетанной гиперлипидемией (ГЛП) в возрасте от 41 до 60 лет, из них 28 пациентов составили контрольную группу. Средний возраст в исследуемой и контрольной группах был сопоставим: 55,7±2,9 и 56,2±3,1 лет.



Первичную ГЛП устанавливали по клиническим проявлениям атеросклероза, наличию ксантоматоза и повышенных показателей липидного спектра крови. В процессе выборки изучали данные семейного анамнеза и исключали пациентов с заболеваниями, которые обуславливали вторичные нарушения липидного обмена.

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

Сопутствующие заболевания, не способствующие развитию ГЛП, диагностированы у 69,3% больных. Ксантомы, ксантеллазмы и/или липоидная дуга роговицы выявлены у 10,2% больных.

Критерии включения пациентов в основную группу были следующие:

- мужской пол;
- возраст от 41 до 60 лет;
- ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК);
- первичная изолированная ГЛП: ХС >175 мг/дл (>4,5 ммоль/л); ЛПНП >100 мг/дл (>2,5 ммоль/л) или первичная сочетанная ГЛП: ХС >175 мг/дл (>4,5 ммоль/л); ЛПНП >100 мг/дл (>2,5 ммоль/л) и триглицериды (ТГ) >150 мг/дл (1,7 ммоль/л).

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 (табл. 1). 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: возраст (41-50 и 51-60 лет); ФК стенокардии (I; II); тип ГЛП (изолированная ГЛП, сочетанная ГЛП). В исследовании проводилась последующая стратификационная рандомизация с равновероятным распределением пациентов в группы вмешательства по принципу четности и нечетности. Фармакологическая коррекция заключалась в назначении пациенту ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы второго поколения (симвастатина) в дозе 40 мг в сутки или четвертого поколения (розувастатин) в дозе 10 мг в сутки. Пациентам, не достигшим целевых значений по уровню ЛПНП, коррекция изолированной и сочетанной гиперлипидемии осуществлялась с помощью комбинированной терапии, включающей ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы второго поколения (симвастатин) в дозе 40 мг в сутки и ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) в дозе 10 мг в сутки.

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.

Таблица 1

### Алгоритм проведения рандомизации

Тип ГЛП	Изолированная ГЛП				Сочетанная ГЛП			
	I ФК		II ФК		I ФК		II ФК	
Возраст, лет	41-50	51-60	41-50	51-60	41-50	51-60	41-50	51-60
Препарат	р	с	р	с	к	р	с	к
	с	к	с	к	р	с	к	р
	к	р	к	р	с	к	р	с
№ группы вмешательства	1	2	3	4	5	6	7	8

Примечание: р – розувастатин, с – симвастатин, к – комбинированная терапия.



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.

Программа обследования включала:

1. С целью диагностики ИБС использовали Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии (ВНОК, 2009).

2. Для верифицирования АГ использовали критерии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (2010). В группу с АГ были отнесены пациенты с систолическим АД >140 мм. рт. ст. или диастолическим >90 мм.рт.ст.

3. Исследование антропометрических данных. Избыточную массу тела выявляли с помощью индекса Кетле (отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах).

4. Регистрация электрокардиограммы (в покое в 12 стандартных отведениях) осуществлялась на электрокардиографе «Fukuda» (Япония).

5. Толерантность к физической нагрузке и ФК ИБС определяли проведением велоэргометрии на велоэргометре «Siemens» (Германия) и «Валента +» (Россия, Санкт-Петербург) по непрерывной ступенчато-возрастающей схеме.

6. Биохимические методы исследования.

Определение ХС и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Содержание липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП определяли расчетным путем по формулам Фридвальда:

$$\text{ЛПОНП} = \text{ТГ}/5 \text{ (мг/дл);} \quad (1)$$

$$\text{ЛПНП} = \text{ХС} - (0,2 \text{ Ч ТГ}) - \text{ЛПВП (мг/дл).} \quad (2)$$

Значения ХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ выражали в мг/дл.

**Результаты и их обсуждение.** Фармакологическая коррекция осуществлялась параллельно во всех рандомизированных подгруппах. В результате изучения динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных ИБС с изолированной и сочетанной ГЛП при фармакотерапии статином II поколения выявлены позитивные изменения со стороны липидов сыворотки крови.

Анализ изменений параметров системы липопротеидов (ЛП) у больных ИБС с изолированной ГЛП показал, что на фоне фармакотерапии симвастатином в дозе 40 мг в сутки удалось снизить уровень ХС на 24,3%, ЛПНП на 35,8%, ТГ на 10,6%, что сопровождалось достоверным повышением показателя ЛПВП на 12,6%. При оценке динамики спектра ЛП у больных с сочетанной ГЛП получено снижение уровня ХС на 22,2%, что произошло за счет снижения содержания ЛПНП на 32,4%, ТГ на 14,9%. Уровень ЛПВП при терапии статином II поколения возрос на 12,5%.

При воздействии на изолированную ГЛП розувастатином в дозе 10 мг в сутки гиполипидемический эффект реализовался за счет снижения уровня ЛПНП – на 45,4%, содержания ТГ на 15,2%. Уровень ХС достоверно снизился на 32,7%. Влияние терапии розувастатином на обратный транспорт ХС выразилось в повышении показателя ЛПВН на 7,3%. 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%, что произошло за счет снижения ЛПНП на 46,9% и содержания ТГ на 21,3%. Уровень ЛПВП во время терапии статином IV поколения возрос на 11,3%.

Благодаря фармакологической коррекции статином второго поколения удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП у 55,6% пациентов при изолированной ГЛП и у 45,5% пациентов при сочетанной ГЛП. Целевых значений ХС ЛНП удалось достичь у 71,4% и 63,2% пациентов, соответственно в группах с изолированной и сочетанной ГЛП при использовании монотерапии розувастатином. В связи с этим представлялось интересным оценить возможность воздействия на показатели липидтранспортной системы с помощью двойного механизма ингибирования холестерина в организме, при использовании комбинированной терапии, включающей статин второго поколения и эзетимиб у пациентов не достигших целевых значений при монотерапии статинами.

Терапия изолированной ГЛП с помощью комбинации статина второго поколения и эзетимиба выразилась в статистически более выраженном ( $p < 0,01$ ) снижением уровня ЛПНП (на 55,2%) по сравнению с монотерапией как симвастатином, так и розувастатином. Комбинированная терапия также эффективнее, чем монотерапия статинами различных поколений, снижала уровень общего холестерина и триглицеридов, а также повышала уровень ЛПВП (36,8%, 17,6% и 15,3% соответственно). Сопоставимые данные были получены и при оценке гиполипидемической эффективности комбинированной 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 липидтранспортной системы по уровню ЛПНП удалось у 89,4% и 85,3% пациентов, страдающих ИБС с изолированной и сочетанной ГЛП соответственно.



### Выводы

1. Сравнительная оценка эффективности исследуемых статинов у больных ИБС с атерогенными ГЛП показала возможность достижения целевых значений параметров липидтранспортной системы у каждого второго пациента с помощью монотерапии симвастатином в дозе 40 мг/сутки и у семи пациентов из десяти при использовании монотерапии розувастатином; в дозе 10 мг/сутки.

2. Использование двойного механизма ингибирования холестерина с помощью комбинированной терапии, включающей статин второго поколения (симвастатин, 40 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.

3. Комбинированная гиполипидемическая терапия может быть использована в качестве альтернативы монотерапии статинами у пациентов, не достигших целевого уровня показателей липидтранспортной системы.

### Литература

- Амосова Е.Н. Статины — от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин / Е.Н. Амосова // Серце і судини. — 2008. -№ 1. —С. 94–97.
- Затейщиков Д.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: комбинация статина и эзетимиба (Эзетрола) / Д.А. Затейщиков // Фарматека. — 2007. — № 19(153). — С. 14–18.
- Кравченко Н.А., Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Укр. терапевт. журн. — 2007. — № 1. — С. 82-89.
- Лазебник Л.Б. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская., Н.В. Мельникова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. -№ 3. — С. 69–77.
- Российские рекомендации V пересмотра. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. — М., 2012 — 53с.
- Шальнова С.А. Уроки ОСКАР — «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 г.». / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваск. тер. проф. — 2007. — №6. — С. 47–53.
- Ballantyne C.M. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study) / C.M. Ballantyne, R. Weiss, T. Moccetti et al. // Am. J. Cardiol. - 2007. — №99(5). — P. 673–680.
- Crouse III J.R. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial / J.R. Crouse, J.S. Raichlen, G.W. Evans et al // JAMA. — 2007. — №297. — P. 1344–53.
- Mathur S.N. Regulation of intestinal NPC1L1 expression by dietary fish oil and docosahexaenoic acid / S.N. Mathur, K.R. Watt, F.J. Field // J. Lipid Res. — 2007. — №48(2). — P.395–404.
- Nissen S. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S. Nissen, S. Nicholls, I Sipahi.// JAMA. — 2006. — №295. — P. 1556-65.
- Reiner Z. 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) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer et al // ESC Eur. Heart J. — 2011. — №2(14). P. 1769–1818.
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk / Schuster H Expert Rev Cardiovasc Ther // 2007. — №5.- P. 177–92.

## EFFICIENCY OF VARIOUS GENERATIONS STATINS AT ISCHEMIC ILLNESS PATIENTS WITH ATHEROGENIC HYPERLIPIDEMIA

Cardiovascular disease is caused by atherosclerosis, remains one of the most pressing unsolved problems of modern medicine. In recent years it has been shown that lipid-lowering therapy can slow the rate of development of atherosclerosis. At the same time, the unresolved issues related to the individual approach to the correction of various lipid disorders in patients with different types of hypercholesterolemia in the event of lack of efficacy of statins. The study involved 98 patients with atherogenic hyperlipidemia, statins second and fourth generations were starting therapy. When using the second-generation statin monotherapy targets low-density lipoprotein (LDL) were achieved in every third patient, using the fourth-generation statin monotherapy every second. Patients under the age of targets lipid-transport system, prescribed combination therapy, including second-generation statin and ezetimibe. Due to the pharmacological correction with combination therapy achieved the target level of LDL cholesterol in more than two out of three cases.

Keywords: Coronary heart disease (CHD), Hyperlipidemia (HL), Low-density lipoprotein cholesterol (LDL), High-density lipoprotein (HDL), HMG-CoA reductase

**G.S.MAL**  
**M.V.ZVIAGINA**

*Kursk State Medical  
University*

*mgalina@kursknet.ru*