

УДК 616.12 – 005.4; 616.13 – 004.6 (575.2) (04)

АТОРВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Т.М. Мураталиев – докт. мед. наук, проф.

К.А. Айтбаев – докт. мед. наук

З.Т. Саткыналиева – канд. мед. наук

С.А. Махмутходжаев – канд. мед. наук

Hypolipidemic efficacy of Atorvastatin (Liprimar of firm "Pfizer") was checked out in patients having ischemic heart disease with hypercholesterolemia. The results of the experiment are exposed in this paper.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие сердечно-сосудистые заболевания на почве атеросклероза являются основной причиной смертности не только в индустриально развитых странах, но и в мире в целом [1]. К сожалению, Кыргызстан в этом отношении не стал исключением [2]. Становится все более очевидным, что атеросклероз во многом предотвратимое заболевание [3]. Согласно современным концепциям атеросклероза, это заболевание относится к разряду диффузных и не может быть полностью излечено только с помощью локальных анатомических вмешательств, таких как коронарное шунтирование или ангиопластика [4, 5]. В то же время вмешательства, направленные на снижение уровня холестерина (ХС) крови, показали свою эффективность в отношении снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. В клинических исследованиях было установлено, что гиполипидемические препараты из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, риск инсульта, а также общую смертность примерно на 30% [6–11]. Мета-анализ 59 рандомизированных клинических исследований с применением всех известных групп гиполипидемических препаратов, в кото-

рые было включено в общей сложности 173160 пациентов, показал, что статины достоверно снижают общую смертность за счет своей более высокой гиполипидемической активности [12]. Из имеющихся сегодня в клинической практике гиполипидемических препаратов липримар является наиболее мощным по степени его гиполипидемического эффекта [13, 14].

Целью и задачами нашего исследования явились изучение гиполипидемической эффективности аторвастатина (липримара) фирмы «Pfizer» у больных ИБС со IIА типом гиперлипидемии (ГЛП), а также оценка его безопасности и индивидуальной переносимости.

Материал и методы. Обследованы две группы больных ИБС в возрасте 40–66 лет с первичной гиперхолестеринемией, не корригируемой гиполипидемической диетой с уровнем общего ХС $\geq 6,21$ ммоль/л (≥ 240 мг/дл), ХС ЛПНП $\geq 4,13$ ммоль/л (≥ 160 мг/дл) и содержанием ТГ $< 4,5$ ммоль/л. В соответствии с рекомендациями Национальной программы по изучению холестерина (NCEP) и руководства Европейского общества по атеросклерозу (EAS) всем пациентам не менее, чем за 4 недели до начала исследования, назначали диетотерапию и продолжали ее в течение всего периода обследования.

Больным из основной группы (30 чел.) проводили курсовое лечение липримаром продолжительностью 12 недель. Пациенты контрольной группы (22 чел.) не получали липримар и находились на гиполипидемической диете в течение всего периода исследования. Целью терапии явилось достижение «желаемого» уровня общего ХС (<5,2 ммоль/л или < 200 мг/дл) и ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л или <100 мг/дл.

В течение первых 4 недель доза липримара составила 10 мг/с, в последующие 4 недели дозу увеличивали до 20 мг/с, а с 9-й недели лечения – 40 мг/с. Дозу препарата увеличивали лишь у тех пациентов, у которых «желаемый» уровень ХС ЛПНП и не достигал общего ХС при воздействии предыдущей дозой.

С целью оценки статуса ответа на терапию и побочных эффектов всем больным каждые 4 недели в процессе терапии проводили общеклиническое обследование, регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, определение спектра липидов и уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Из 52 наблюдавшихся больных 42 чел. (80,8%) мужчины, 10 (19,2%) – женщины, возраст их колебался от 40 до 66 лет (средний $48,0 \pm 3,8$ лет). Средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления не выходили за пределы нормальных значений. Гипертоническая болезнь диагностирована у 20 (66,7%) больных I группы и 15 (68,2%) II группы, которые получали гипотензивную терапию. У всех больных была зарегистрирована стабильная стенокардия напряжения (СН) II-IV ФК, в связи с чем они получали индивидуально подобранную антиангинальную терапию β -адреноблокаторами и нитратами и/или антагонистами кальция и аспирином. Критерием СН служили положительный результат опроса по опроснику Роуза и тесты с физической нагрузкой (велозергметрическая проба), депрессия или подъем сегмента ST на 1 мм и более и/или воспроизводимый приступ стенокардии. У 12 (40,0%) лиц основной и контрольной групп наличие ИБС подтверждено коронароангиографическим исследованием, 28 (53,8%) пациентов перенесли инфаркт миокарда (давность более 1 года), 25 (48,1%) больных курили, 26 (50,0%) имели избыточную массу тела. В исследование не включали больных с

заболеваниями печени, декомпенсированным сахарным диабетом, сердечной недостаточностью ФК III-IV, нарушениями ритма (высоких градаций) и проводимости сердца, моложе 40 и старше 66 лет, а также лиц, получавших другие гиполипидемические препараты.

Кровь для биохимического анализа брали из локтевой вены после 12-часового голодания. Концентрацию холестерина и триглицеридов определяли на автоанализаторе. Для определения содержания ХС ЛПВП предварительно осаждали ЛПНП и ЛПОНП гепарином в присутствии ионов марганца. Уровень ХС ЛПНП и ЛПОНП рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт. Определяли также атерогенный индекс (ИА) – ХС ЛПНП/ ХС ЛПВП.

Полученные данные обработаны непараметрическим методом Вилкоксона. Достоверность различий оценивали по t критериям Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение.

Все 30 обследуемых с ИБС, включенные в исследование, закончили 12-недельное лечение липримаром. К концу 4-й недели лечения липримаром (10 мг/с) в основной группе больных по сравнению с контрольной отмечалось уменьшение концентрации общего ХС на 27,9% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП на 36,8% ($p < 0,05$), ТГ на 16,5% ($p < 0,05$) и снижение индекса атерогенности на 43,0% ($p < 0,05$). Содержание ХС ЛПВП увеличилось на 5,0% ($p > 0,05$), рис. 1.

Цель терапии (снижение уровня общего ХС < 5,2 ммоль/л, ЛПНП < 2,6 ммоль/л) достигнута у 44,5% пациентов. Учитывая то, что у 20 (66,7%) пациентов, получавших липримар в дозе 10 мг/с, к концу 4 недели не был достигнут целевой уровень ХС, им удвоили дозу липримара до 20 мг/с. На 8-й неделе лечения средние значения исследуемых показателей липидов продолжали снижаться: концентрация общего ХС на 31,1%, ХС ЛПНП – на 38,5%, ТГ – на 32,0%, ЛПОНП – на 21,0%, а концентрация ХС ЛПВП осталась на прежнем уровне (рис. 2). В контрольной группе показатели липидов не претерпели существенных сдвигов.

Следует отметить, что увеличение дозы липримара на 8-й неделе лечения способствовало достижению целевого уровня ХС еще у 24 (80%) больных ИБС с ГХ. Таким образом, к концу 8-й недели лечения липримаром в дозе

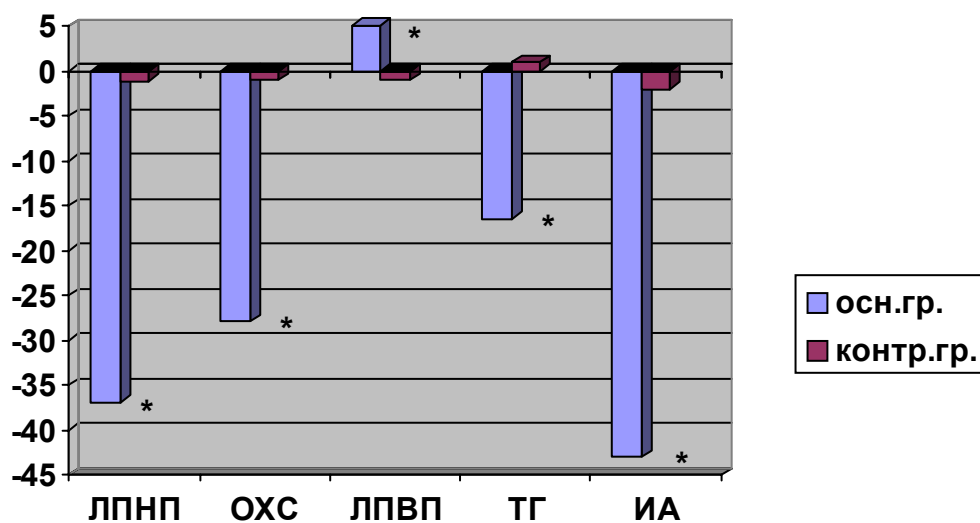


Рис. 1. Изменение показателей липидов крови на 4-й неделе лечения липримаром (10 мг/с), % (P < 0.05).

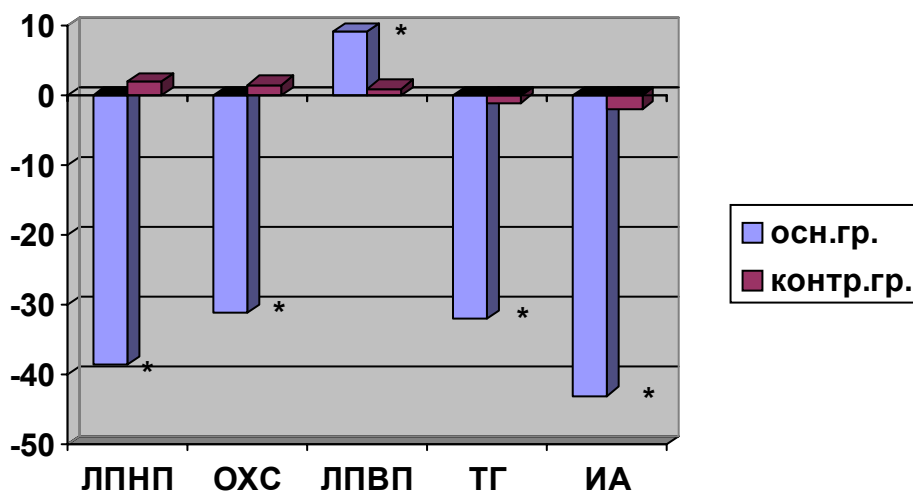


Рис. 2. Изменение показателей липидов крови на 8-й неделе лечения липримаром (10 мг/с), %.

10–20 мг/с целевой уровень ХС достигнут у 15 (50%) пациентов с ГХ, что указывает на достаточно высокий гиполипидемический эффект липримара. На 9-й неделе лечения доза липримара была удвоена до 40 мг/с у 3 (10%) больных, так как у них не был достигнут целевой уровень ХС. К концу 12-й недели лечения сдвиги в содержании липидных показателей были

максимальными (рис. 3). Концентрация ОХС снизилась на 30%, ХС ЛПНП – на 39, ЛПОНП – на 33, ТГ – на 33, ИА – на 45%, содержание ХС ЛПВП оставалось на прежнем уровне. К этому сроку лечения у всех больных (100%) был достигнут желаемый уровень ХС (рис. 4). В контрольной группе сдвиги в показателях липидов были не существенны ($p > 0,05$).

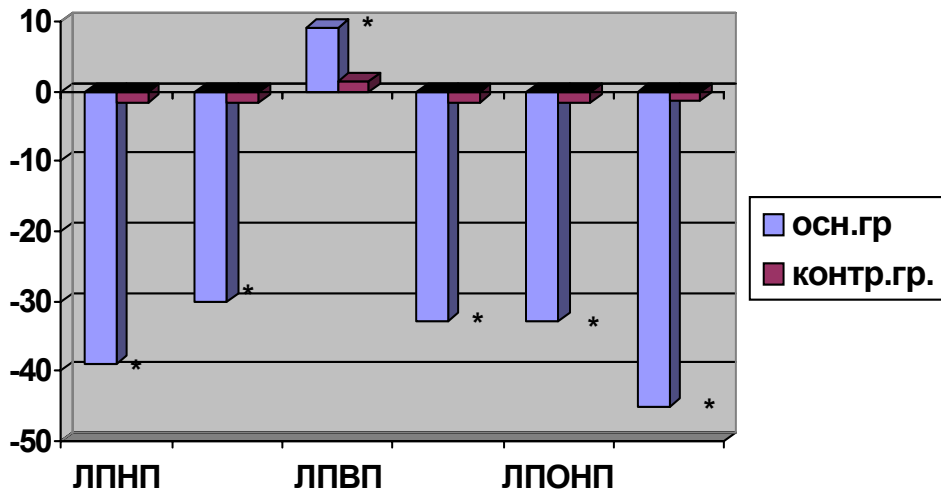


Рис. 3. Изменение показателей липидов крови на 12-й неделе лечения липримаром ($P < 0.05$), %.

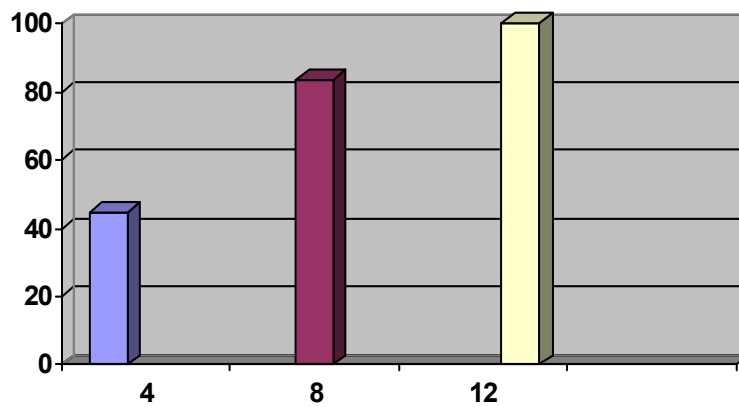


Рис. 4. Достижение целевого уровня ОХС и ЛПНП у больных ИБС в процессе лечения липримаром (10–40 мг в сутки), %.

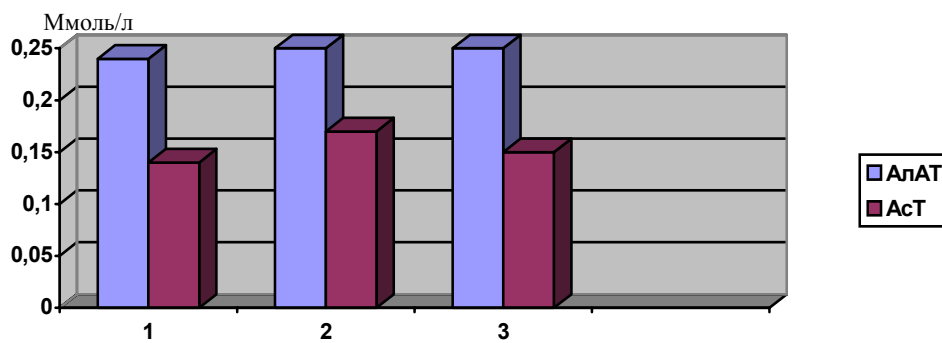


Рис. 5. Изменения в содержании аминотрансфераз сыворотки крови в процессе лечения липримаром ($P > 0.5$), ммоль/л:
1 – после диеты; 2–4-я – неделя приема липримара; 3–12-я – неделя приема липримара.

Безопасность лечения липримаром. Среди больных, получавших липримар, сдвиги в содержании аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой (АлАТ) аминотрансфераз не выходили за пределы их нормальных значений (рис. 5).

Переносимость липримара. Только у одного пациента, получавшего 40 мг/с препарата, в первые 3 дня приема отмечался метеоризм преходящего характера. Случаев миопатии, других побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта не наблюдалось. Таким образом, переносимость липримара была хорошей. Серьезных побочных эффектов, которые позволили бы исключить пациентов из исследования, не было.

Результаты динамического наблюдения за показателями гемодинамики (ЧСС, АД), клинического течения ИБС и физической работоспособности (по данным ВЭМ пробы) не показали каких-либо заметных отклонений по сравнению с фоновыми данными.

Таким образом, липримар обладает выраженной гиполипидемической активностью, прием его в дозе 10–40 мг/с в течение 12 недель вызывает снижение уровня общего ХС на 30,0%, ХС ЛПНП на 39,0, ТГ на 33,0, ХС ЛПОНП на 32,0 и повышение ХС ЛПВП на 10,0%; способствует достижению «целевого» уровня общего ХС, ХС ЛПНП у 100% пациентов ИБС с ГХ. Усвоение липримара переносится хорошо, без появления серьезных побочных эффектов, поэтому его, как и другие статины, можно считать базисным препаратом в лечении ИБС.

Литература

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. – Lancet, 1997. – V. 349. – P. 1269–1276.
2. Балтабаев Т.Б., Мураталиев Т.М., Колесник Е.И. и соавт. Достижения и перспективы борьбы с ишемической болезнью сердца в Кыргызстане // ЦАМЖ. – 1997. – № 1. – С. 28–34.
3. La Rosa J.C. Unresolved issues: unanswered questions // Eur. Heart J Supplements. – 1999. – 80 p.
4. La Rosa J.C. Future cardiovascular and point studies: where will the research take us? // Am J Cardiol. – 1999. – V. 84. – P. 454–458.
5. Аронов Д.М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза // Тер арх. – 1999. – Вып. 71. – С. 5–9.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of Cholesterol lowering in 4444 patients coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). – Lancet, 1994. – V. 344. – P. 1383–1389.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasmalipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97; 1440–1445.
8. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // N Engl J Med. – 1996. – V. 335. – P. 1001–1009.
9. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. for the AFCAPS / Tex-CAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS // Tex-CAPS. JAMA. – 1998. – V. 279. – P. 1615–1622.
10. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. Et al. Effect of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. Circulation. – 1998. – V. 97. – P. 1784–1790.
11. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts // N Engl J Med. – 1997. – V. 336. – P. 153–162.
12. Bucher H.C., Griffith L.E., Guyatt G.H. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – V. 19. – P. 187–195.
13. Hilleman D.E., Seyedroubari A. Atorvastatin: a potent new HMG-CoA reductase inhibitor // CVR&R. – 1998 (May). – P. 32–48.
14. Lea A.P., McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias // Drugs. – 1997. – V. 53. – P. 828–847.