

**СТАН ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ТА СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ
У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ
НАПРУЖЕННЯ III-IV ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КЛАСІВ
У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ РОЗУВАСТАТИНОМ**

В.Г. Псарьова, канд. мед. наук, доцент;

М.М. Кочуєва,* д-р мед наук, професор;

А.М. Мельниченко, студентка,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми,

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

У статті подані результати вивчення ефективності та безпечності гіполіпідемічної терапії розувастатином і його протизапальні ефекти у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження III-IV функціональних класів.

Ключові слова: статини, ефективність, безпечність, розувастатин, С-реактивний протеїн, трансамінази.

В статье представлены результаты изучения эффективности и безопасности гиполлипидемической терапии розувастатином и его противовоспалительные эффекты у больных на ишемическую болезнь сердца со стабильной стенокардией III-IV функциональных классов.

Ключевые слова: статины, эффективность, безопасность, розувастатин, С-реактивный протеин, трансаминазы.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких найпоширеніша ішемічна хвороба серця (ІХС), уражають мільйони людей, порушують якість їх життя, є провідною причиною захворюваності й смертності пацієнтів як середнього, так і старшого віку в більшості розвинених країн і багатьох країнах, що розвиваються. ІХС робить великий внесок у зростаючу вартість охорони здоров'я, особливо у старіючих популяціях та залишається найпоширенішою патологією серця в Україні й становить 67,5 % серед усіх причин смерті від хвороб системи кровообігу. Передбачається, що ССЗ залишаться провідною причиною смерті й захворюваності населення до 2020 р., у зв'язку із цим проблема ІХС займає одне з провідних місць серед найважливіших медичних проблем ХХІ ст. Найпоширенішою формою ІХС є стенокардія, що важко піддається лікуванню. В Україні у 2009 р. зареєстровано 3232026 хворих зі стенокардією (серед працездатних – 1 084 457) [2]. Незважаючи на видатні успіхи в лікуванні стабільної стенокардії за останні 20 років, включаючи превентивну терапію, фармакологічні засоби й реваскуляризацію, її симптоми зберігаються у більшості хворих, які перебувають у групі високого й дуже високого ризику виникнення ускладнень [8]. Сучасна концепція терапії ІХС ґрунтується на стратегії попередження прогресування атерогенезу і тромбоутворення, модифікації способу життя, проведенні оптимальної фармакотерапії, а за необхідності - виконанні інвазивних втручань [3]. Для більшості хворих на ІХС лікування базується на якісній медикаментозній терапії, що за ефективністю та економічністю здатна конкурувати з інвазивними методами, спрямованими на реваскуляризацію міокарда [12]. Фармакологічні втручання зменшують прогресування атеросклеротичної бляшки, стабілізують її шляхом зменшення запалення й збереження нормальної ендотеліальної функції і, нарешті, запобігають виникненню тромбозу у випадку дисфункції ендотелію або розриву бляшки. Серед

механізмів регресу коронарного атеросклерозу розглядаються зниження рівня ліпідів, протизапальні втручання й збільшення ламінарного напруження зрушення в судинному ендотелії. Внесок у фармакологічне лікування таких засобів, як ацетилсаліцилова кислота, статини, бета-адреноблокатори (БАБ) й інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), важко переоцінити [6,8]. Статини необхідні кожному пацієнту з ІХС. Ці лікарські засоби – один із найважливіших аспектів лікування, спрямований на покращання прогнозу. Доведено, що терапія статинами супроводжується покращанням функціонального стану ендотелію, здатна збільшувати коронарний кровотік і призводить до антиішемічних ефектів [7]. Статинам властива нейромодуюча дія, знижуючи активність ренін-ангіотензинової і симпатoadреналових систем, що пов'язано з пригніченням активності ангіотензинових рецепторів I-го типу і бета-адренорецепторів. Здатність статинів ефективно і безпечно знижувати рівень смертності від серцево-судинних ускладнень відома уже більше 15 років. Їх загальний вклад у покращання виживання хворих перевищує 30% [12]. Однак на сьогоднішній день є ряд невирішених питань, пов'язаних з використанням статинів у хворих з атерогенними дисліпідеміями.

МЕТА РОБОТИ

Метою нашого дослідження було вивчення впливу розувастатину на ліпідний спектр та запальну активність у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження III-IV функціональних класів (ФК).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 60 хворих на ІХС, які мали клініку стабільної стенокардії напруження III-IV ФК, що перенесли інфаркт в минулому, документований електрокардіографічно, всі чоловіки. Вік хворих становив від 46 до 74 років. У всіх пацієнтів наявна хронічна серцева недостатність (ХСН) II-III ФК за класифікацією NYHA. Критерієм включення в дослідження була наявність атерогенних дисліпопротеїнемій (ДЛП) Іа, Ів та ІV типів за класифікацією Friedeckson. Хворі на цукровий діабет, гіпотиреоз, нефротичний синдром, хронічну печінкову недостатність, патологію печінки в дослідження не включалися. Усі хворі отримували базисну терапію, що передбачала інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раніприл дозою 2,5 мг/добу з поступовим збільшенням дози до 10 мг/добу, β-адреноблокатор небіволол у добовій дозі 2,5 мг з поступовим її підвищенням до 5-10 мг, 2,5-5 мг амлодипіну, аспірин і за показаннями – нітрати пролонгованої дії (іzosорбіді динітрат). Через 1 місяць базисної терапії хворі були поділені на 2 групи: 30 хворих (I група) продовжила приймання базисної терапії і 30 хворих (II група) на фоні базисної терапії отримувала розувастатин у добовій дозі 10 мг. Період спостереження становив 1 місяць. До контрольної групи входила 21 здорова особа з нормоліпідемією. Усім хворим до початку дослідження і далі проводилося детальне клініко-інструментальне дослідження, що передбачало збір анамнезу, виявлення факторів ризику захворювання, фізикальне обстеження, у тому числі вимірювання артеріального тиску (АТ) на верхніх та нижніх кінцівках за методом Н.С. Короткова у динаміці, клінічні та біохімічні дослідження крові та сечі, реєстрацію ЕКГ у 12 стандартних відведеннях за допомогою 12-ти каналного електрокардіографа («Кардіолаб», Україна) зі швидкістю 50 мм/с. Функціональна здатність міокарда оцінювалася шляхом проведення ультразвукової ехокардіографії в доплерівському режимі на апараті Control-sigma 5000 imagic (Японія). Для визначення ФК ХСН використовували тест з 6-хвилинною ходьбою. Сироваткові

концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХСЛПВГ) і тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою стандартних діагностикумів виробництва фірми «Dia System Int.» (Германія) з використанням фотоелектроколориметра КФК-2. Розрахункові показники визначалися згідно із стандартними формулами. Холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХСЛПНГ) розраховували за формулою Friedwaid. Типірування дисліпопротеїдемії проводили за Fridreckson зі співавторами (1965). Визначення показників функції печінки проведено на автоматичному біохімічному аналізаторі «Престиж» (Японія) із використанням стандартних наборів фірми «Corna» (Польща). Дослідження сироваткової концентрації СРП проводили імуноферментним методом із використанням спеціальних наборів, виготовлених фірмою «Eucardio» (USA) та «Протеїновий контур» (Росія), керуючись інструкцією виробника. Статистичну обробку даних обстеження проводили відповідно до правил обробки медико-біологічної інформації методами варіаційної статистики (критерії Стьюдента) і непараметричними з використанням Microsoft XP «Exel». Дослідження взаємозв'язків між ознаками здійснювали за допомогою кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вихідних клініко-лабораторних показників у групах обстежених хворих зі стабільною стенокардією напруження III-IV ФК до лікування свідчив про відсутність статистично значущих відмінностей у клінічному статусі, показниках гемодинаміки, параметрах ліпідного обміну, рівня С-реактивного протеїну. Через 1 місяць у групі хворих, які отримували розувастатин, відбулося статистично достовірне зниження рівня ХС на 25,3%, ліпопротеїдів (ЛП) низької густини - на 31% ($p < 0,01$), що супроводжувалося зниженням коефіцієнта атерогенності (КА) на 38% ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ після лікування підвищився в середньому на 8%, але зазначена динаміка була статистично недостовірною і мала характер тенденції. Встановлено достовірне зниження рівня загальних ТГ на 32,8% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію III-IV ФК ($n=30$) в динаміці лікування розувастатином

Показник	Показник контрольної групи	До лікування ($n=30$)	Після лікування ($n=30$)	Динаміка, %
Загальний ХС, мг/дл	168,4±6,4	266,7±7,8	199,24±6,5**	-25,3
Загальні ТГ, мг/дл	142,6±7,8	231,5±10,6	155,7±9,3*	-32,8
ХС ЛПВГ, мг/дл	32,6±0,58	42,4±0,71	45,7±0,62	+8
ХС ЛПНГ, мг/дл	107,3±4,2	178±8,6	122,4±7,6**	-31
КА	4,1±0,06	5,3±0,06	3,3±0,05*	-38
СРП, нг/мл	1129,6±349,8	6495,0±397,3	3158±165*	-51

Примітка. Достовірність різниці порівняно з показниками до лікування:
* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Цільовий рівень ХС ЛПНГ (< 100 мг/дл) через 1 місяць з використанням розувастатину був досягнутий лише у 60% пацієнтів, що вірогідно пов'язано з тим, що до обстежених хворих увійшли особи із явно вираженим порушенням спектра ЛП (Іа, Ів та ІV типів ДЛП за Fridreckson), а також з тим, що курс лікування на момент контролю був

недовготривалим (4 тижні). Проте відмічена достовірна позитивна динаміка основних показників спектра ЛП показала надзвичайно високу гіполіпідемічну активність розувастатину у пацієнтів з атерогенними ДЛП. У групі базисної терапії показники ліпідного обміну суттєво не змінилися. Вміст прозапального маркера СРП в обох групах до призначення розувастатину в 5,7 раза перевищував показник контрольної групи. У динаміці лікування було відмічено, що розувастатин на додаток до зниження рівня атерогенних ліпопротеїнів достовірно знижує рівень СРП (на 51% від вихідного показника $p < 0,05$), що відповідно ще більшою мірою зменшує серцево-судинний ризик. У групі базисної терапії цей показник лишився без змін. Проведений додатковий аналіз ефективності розувастатину в трьох підгрупах хворих з Іа, Ів та ІV типами ДЛП. До кожної підгрупи входили по 10 чоловік. Пацієнти з ІV типом ДЛП входили в дослідження у зв'язку з тим, що ізольована гіпертригліцеридемія розглядається як самостійний, незалежний фактор ризику розвитку і прогресування атеросклерозу та ІХС. Під впливом розувастатину максимальне зниження рівня загального ХС відмічено при Ів (25%) і Іа (25%) типах ДЛП ($p < 0,01$). Найбільш значна динаміка після лікування при Іа і Ів типах ДЛП відмічена в рівні ХСЛПНГ та показника КА: при Іа типі зниження ХСЛПНГ становило 31,7% ($p < 0,01$), а КА – -37,8% ($p < 0,01$); при Ів типі – -30,8% ($p < 0,01$) і -35,6% ($p < 0,01$) відповідно. Вміст ХСЛПВГ зріс на 8,2% при Іа і на 7,4% при Ів і ІV типах ДЛП. При ІV типі відмічено зниження вмісту загальних тригліцеридів з $(319,4 \pm 12,5)$ мг/дл до $(210,2 \pm 9,4)$ мг/дл на 34,5% ($p < 0,05$) і помірно достовірно зменшення рівнів загального ХС, ХСЛПНГ на 22,7% і 27,35% ($p < 0,05$) відповідно (табл. 2).

Таблиця 2 – Медіани показників ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію з різними типами дисліпопротеїнемії в динаміці лікування розувастатином

Показник	Іа тип		Ів тип		ІV тип	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний ХС, мг/дл	276,1±7,6	205,7±6,2**	290,4±8,5	216,35±7,6**	227,2±7,3	175,67±5,7*
ХСЛПНГ, мг/дл	202,7±8,8	138,48±7,1**	204,8±9,2	141,75±8,4**	119,4±7,8	86,74±7,3
ТГ	160,1±9,5	108,9±9,3	217,7±9,8	146,7±9,2*	319,4±12,5	210,2±9,4*
ХСЛПВГ, мг/дл	42,0±0,68	45,44±0,65	41,9±0,59	45,0±0,60	43,7±0,86	46,93±0,61
КА	5,6±0,05	3,5±0,05**	5,9±0,06	3,8±0,06**	4,2±0,05	2,74±0,05*
СРП	6542 ± 465	3402±202,4*	6714,2±514,3	3153±137,3*	6229,4±212,7	2919 ± 156,3*

Примітка. * - вірогідність різниці між показниками після лікування ($p < 0,05$);
** - вірогідність різниці між показниками після лікування ($p < 0,01$)

Таким чином, проведене дослідження показало високу ефективність розувастатину в добовій дозі 10 мг/добу для корекції атерогенних дисліпопротеїнемії у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження ІІІ-ІV ФК. У групі пацієнтів, які отримували розувастатин, приріст фізичної працездатності відбувався більш швидко, функціональні можливості зростали більшою мірою і більш високими темпами, аніж при базисній терапії. Зростання толерантності до фізичних навантажень у хворих у процесі терапії, що проводилася, супроводжувалася зменшенням клінічних проявів стенокардії, покращанням показників, які характеризують скоротливу здатність міокарда (УО; ФВ). Уже за 4 тижні лікування із 19 хворих з ІІІ ФК ХСН 5 перейшли у ІІ ФК (26%), а із 11 хворих з ІІ ФК 2 перейшли в І ФК ХСН (18%). У групі базисної

терапії через 1 місяць лікування функціональна здатність міокарда лишалася без змін. Терапія розувастатином дозою 10 мг/добу у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження III-IV ФК характеризувалася гарною переносністю і безпечністю. Ні в одному з випадків не відмічалася збільшення рівня АсТ і АлТ більше ніж на 3,6% від вихідних величин, але отримані показники були в межах норми.

У роботі нами була вибрана доза розувастатину 10 мг/добу. Це обґрунтовано тим, що практично всі обстежені нами пацієнти належали до групи високого серцево-судинного ризику, а також тим, що ця доза рекомендована [15] для зниження рівня ХС ЛПНЩ на 30%-40% [16], що є обов'язковою умовою отримання такого самого клінічного ефекту терапії, як у дослідженні 4S та інших подібних дослідженнях. Вибраний нами розувастатин був ще й тому, що цей статин за рахунок своїх гідрофільних властивостей відрізняється більшою гепатоселективністю, що обмежує його проникнення в цитоплазму клітин інших тканин, в особливості м'язів, що суттєво зменшує ризик побічних ефектів [11].

ВИСНОВКИ

1. Використання в комплексній терапії хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження III-IV ФК розувастатину в добовій дозі 10 мг приводить до статистично значущого покращання ліпідного обміну при всіх типах атерогенних дисліпідемій.

2. На додаток до вираженого гіполіпідемічного ефекту розувастатин достовірно зменшує сироваткову концентрацію СРП.

3. Включення розувастатину в добовій дозі 10 мг до схеми лікування хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження III-IV ФК уже впродовж 4 тижнів приводить до зменшення клінічних проявів стенокардії та ХСН, підвищення фізичної працездатності хворих.

SUMMARY

CONDITION OF LIPIDE SPECTRUM AND SYSTEM INFLAMMATION AT PATIENS WITH CORONARY HEART DISEASE, STABLE EXERTIONAL ANGINA PECTORIS III-IV FC

V.G. Psareva, A.M. Melnychenko,

Medical Institute of Sumy State University, Sumy

Results of study of efficiency and safety of hypolipemic therapy with rosuvastatin and its antiinflammatory effect at patients with coronary heart disease, stable exertional angina pectoris III-IV FC are presented in the article.

Key words: statins, efficiency, safety, rosuvastatin, C-reactive protein.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долженко М.Н. Коррекция повышения трансаминаз печени при проведении гиполипидемической терапии: фокус на комбинацию статинов и УДХК // Ліки України. - 2008. - № 7 (123). - С. 95-97.
2. Демографія і стан здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. - К., 2010. - 144 с.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, 2010. - 96 с.
4. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition / S. Allender, P. Scharbotough, V. Peto et al. - London: British Heart Foundation, 2008.
5. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo et al. // Engl. J. Med. - 2007. - Vol. 356. - P. 1503-1516.
6. Risk factor management: antiatherogenic therapies / S. Gielen, M. Sandn, G. Schuler et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2009. - Vol. 16, Suppl. 2. - P. 29-36.
7. Горбачев В.В. Атеросклероз / В.В. Горбачев, А.Г. Мрочек. - Минск, 2005. - С. 8-46; С. 542-562.
8. Несукай Е.Г. Лечение стабильной стенокардии в Украине: исследование КЛАССИКА // Укр. кардіол. жур. - 2010. - № 6. - С. 1-8.
9. Негода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии / С.В. Негода // Ліки України. - 2008. - № 7 (123). - С. 73-75.

10. Снижение заболеваемости и смертности у больных группы высокого риска с помощью статинов: общие подходы // Мистецтво лікування. – 2010. – № 4 (70). – С. 5-8.
11. Амосова Е.А. Статины – от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 94-103.
12. Соломенчук Т.М. Пациент с ИБС: можно ли улучшить прогноз // Здоров'я України. – 2009. – № 18, Т.1. – С. 1-4.
13. Глушко Л.В. С-реактивный білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко//Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. - № 7 (36). – С. 58-60.
14. Rubba P. Эффективность и безопасность розувастатина в лечении дислипидемии / P. Rubba, G. Mavotta, M. Gentile // Практична ангиологія. – 2010. - № 1 (30). – С. 1-7.
15. Implications of clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines / Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. // Circulation. - 2004. – No 110. – P. 227-239.
16. Jama S.M. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors / S.M. Jama, M.J. Eisenberg, S. Christopoulos // Am. Heart J. – 2004. – No147. – P. 956-965.

Надійшла до редакції 26 листопада 2010 р.