

О.І. Мітченко, д.м.н., професор, А.В. Руденко, В.Ю. Романов, М.М. Гельмедова, В.В. Гутовський,  
 ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України, м. Київ

# Вплив прихильності до терапії аторвастатином на ліпідний профіль і прогресування коронарного атеросклерозу у хворих на ІХС та ЦД 2 типу після аортокоронарного шунтування

У наш час внесок серцево-судинних захворювань (ССЗ) у загальну структуру причин смертності більшості країн Європи та Північної Америки становить близько 50% [2, 6-8]. Медико-соціальна актуальність цієї проблеми зумовлена не тільки можливістю негативного впливу цієї патології на тривалість і якість життя, а й значними економічними витратами з бюджету країни. Хвороби системи кровообігу посідають перше місце у структурі смертності громадян України і представлені в основному ішемічною хворобою серця (ІХС) і цереброваскулярними захворюваннями, патогенетичною основою яких є атеросклеротичне ураження кровосносних судин [1, 2, 5]. Одним з найбільш несприятливих факторів, які впливають на перебіг ІХС і показники серцево-судинної смертності, є цукровий діабет (ЦД), розповсюдженість якого набула характеру пандемії та продовжує зростати [9, 10]. У світі в середньому на кожний виявлений випадок діабету припадає три-чотири невиявлених [3, 4].

За останні десять років поширеність ЦД в Україні збільшилася в півтора рази і становить близько 1,2 млн хворих (за даними МОЗ станом на 2.11.2011 р.). Причини такого стану в Україні збігаються із загальносвітовими, такими як постаріння населення, зміна характеру харчування із переважанням продуктів з високим вмістом вуглеводів, гіподинамія, пандемія ожиріння. Одночасно наявність ЦД за ступенем ризику виникнення фатальних ускладнень порівнюють до перенесеного гострого інфаркту міокарда, що значно погіршує перебіг ССЗ. Зниження больової чутливості у хворих на ЦД (вірогідно, унаслідок ураження *vasa nervorum* і діабетичної поліневропатії) призводить до пізньої діагностики ІХС, часто тільки під час виникнення ускладнень. Сьогодні хірургічне лікування ІХС набуває все більшого, а в деяких випадках вирішального значення, особливо у пацієнтів із ЦД. У першу чергу це пов'язано з тим, що ІХС у цього контингенту в більшості випадків характеризується відсутністю больового синдрому, багатосудинними та циркулярними ураженнями коронарного русла, схильністю до раннього виникнення ускладнень і пізньою діагностикою. Хірургічне лікування ІХС значно поліпшує якість життя, але за сутністю є паліативним і не впливає на головний патогенетичний чинник – атеросклероз на відміну від медикаментозної терапії. Результати великих експериментальних, епідеміологічних і клінічних досліджень демонструють тісний зв'язок між порушеннями ліпідного обміну та розвитком атеросклерозу. Підтвердженням прогностично несприятливого значення гіперхолестеринемії є результати багатоцентрових досліджень, таких як MRFIT і Seven Countries Study [11, 16, 17], згідно з якими на великих популяціях продемонстровано зростання абсолютних і відносних характеристик смертності від ІХС у прямій залежності від рівня загального холестерину.

У наш час статини прийнято вважати гіполіпідемічними препаратами вибору в разі первинної та вторинної профілактики ССЗ. Важливим питанням залишається не тільки призначення статинів, а й визначення адекватної дози препарату, яка могла б привести до доведених клінічних результатів у цьому випадку, уповільнення маніфестації атеросклерозу і запобігання серцево-судинним ускладненням. З цього приводу найважливішим стало багатоцентрове дослідження Alliance [21], у якому взяли участь 2242 пацієнти з ІХС, які отримували агресивне гіполіпідемічне (група аторвастатину) або стандартне лікування згідно

з чинними рекомендаціями. Під час дослідження оцінювали первинні кінцеві точки, а саме серцево-судинна смертність, інфаркт міокарда тощо. У групі аторвастатину дозу титрували від 10 до 80 мг, середня доза становила 40,5 мг на добу. Інфаркт міокарда було зафіксовано у 4,3% пацієнтів у досліджуваній групі, тоді як у групі звичайної терапії – у 7,7% пацієнтів. Таким чином, виявлено достовірне зниження ризику нефатального інфаркту міокарда на 47% у пацієнтів у групі аторвастатину порівняно з контрольною групою. Важливо, що дослідження ALLIANCE надало додаткові дані з безпеки статинів у високих дозах, а саме агресивне лікування не було пов'язане з ризиком серйозних побічних ефектів.

Існує багато досліджень, під час яких за допомогою коронарографічного контролю було доведено позитивний вплив гіполіпідемічної терапії на розвиток коронарного атеросклерозу. Однією з перших робіт у цьому напрямі є дослідження PostCABG [20, 23, 22], результати якого були опубліковані 1997 р. Досліджено 1351 пацієнта, критеріями включення були мінімум два функціональні аортокорона-

рарні венозні шунти. У групі інтенсивної гіполіпідемічної терапії ловастатином (40-80 мг/добу) зареєстровано зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 37-40%, у групі помірної терапії ловастатином (2,5-5 мг/добу) – на 13-15%. Під час виконання контрольної коронарошунтографії прогресування атеросклеротичних змін у шунтах виявлено у 27% хворих групи інтенсивної терапії та 39% осіб із групи помірної терапії ( $p < 0,001$ ). Відзначено зниження ризику розвитку атеросклеротичних уражень шунтів *de novo* у групі терапії високими дозами ловастатином на 52% і зниження ризику



виявлення оклюзії шунтів на 37,5%. Результати роботи довели вплив гіполіпідемічної терапії на зменшення ступеня прогресування атеросклеротичного процесу при ураженні венозних аортокоронарних шунтів. У подальших клінічних дослідженнях з ангіографічним контролем було також встановлено, що ліпідознижувальна терапія після аортокоронарного шунтування (АКШ) зменшує темпи атеросклеротичного ураження нативних коронарних судин і венозних шунтів з помірним зниженням частоти післяопераційних ішемічних подій (CLAS, CARE). Подібні результати отримали під час дослідження впливу ліпідознижувальної терапії на атеросклеротичні зміни в коронарних артеріях за даними повторних ангіографій у пацієнтів без хірургічного втручання (MARS, CCAIT) [22-24].

Результати рандомізованих досліджень, у тому числі ангіографічно контрольованих, і велика кількість обсерваційних спостережень доводять, що поєднання раціональної комплексної терапії (антигіпертензивної, гіполіпідемічної, протидіабетичної) зі своєчасним обґрунтованим хірургічним втручанням дасть максимальний ефект і є шляхом вирішення проблеми лікування ССЗ. Іншим важливим чинником є прихильність пацієнта до лікування, яка в нашій країні є великою проблемою, що здатна змарнувати всі зусилля лікарів. Усі спроби покращення комплаєнсу (створення фіксованих комбінацій препаратів, препаратів пролонгованої дії та ін.) малоефективні, якщо немає головного – усвідомлення пацієнтом ступеня ризику та необхідності лікування.

## Матеріали та методи

Проведено динамічне обстеження і лікування 39 пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу, які потребували ревазуляризації шляхом проведення АКШ з приводу багатосудинного коронарного атеросклерозу у відділі дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України й у відділі хірургічного лікування ІХС Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України. Обстеження виконували згідно з попередньо затвердженим планом: до хірургічного



О.І. Мітченко



А.В. Руденко

втручання й на етапах спостереження через 3, 6 і 12 міс лікування. Рекомендації щодо амбулаторного лікування разом із постійною ліпідознижувальною терапією всі хворі отримували згідно із сучасними Європейськими й Американськими протоколами медикаментозної терапії щодо вищезазначеного контингенту.

Пацієнтів обстежили згідно з протоколом, який включала всі класи препаратів з достатньою доказовою базою (статини, аспірин, бета-блокатори, інгібітори АПФ). Як ліпідознижувальну терапію пацієнтам призначали препарат аторвастатину Лівостор виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» у дозі 40 мг 1 раз на добу. Усі пацієнти отримували безкоштовно препарат для застосування протягом перших 1-2 міс з подальшими рекомендаціями самостійного придбання для безперервної щоденної статинотерапії. Після 12 міс лікування повторно визначали ліпідний спектр крові, рівні глюкози й інсуліну натще, НОМА-індекс. Базисну гіпоглікемічну терапію у пацієнтів із ЦД протягом дослідження не змінювали.

Під час контрольного обстеження пацієнтам повторно проводили весь комплекс досліджень включно з коронароангіографією. Під час повторного ангіографічного дослідження стан коронарних судин оцінювали відповідно до наявності прогресування існуючих атеросклеротичних бляшок і появи нових вогнищ, навіть якщо вони ще не були гемодинамічно значущими (тобто не перевищували 50%).

Через рік спостереження ретроспективно весь контингент було розподілено на три групи залежно від прихильності до лікування, що визначали шляхом опитування. До першої групи увійшли 12 хворих (середній вік 54,5±8,3), які отримували призначену терапію постійно та в повному обсязі; до другої – 21 особа (середній вік 59,61±8,75) із середнім комплаєнсом (терапію отримували частково або з перервами); до третьої групи увійшли 6 пацієнтів

«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»

Якість без компромісів!





(середній вік 55,33±12,48), які припинили застосування ліків після виписки зі стаціонару.

**Результати й обговорення**

У нашому дослідженні отримані дані свідчать про гіполіпідемічну ефективність аторвастатину в пацієнтів першої та другої груп, незважаючи на те, що хворі другої групи приймали препарат не постійно, а курсами (табл. 1). Ці зміни асоціювалися з тенденцією до зменшення рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ) і підвищенням ХС ЛПВЩ.

Однак у пацієнтів першої групи з високим комплаєнсом відмічалася більш виразна позитивна динаміка до нормалізації ліпідних характеристик, а саме зниження загального ХС на -6,25%, ХС ЛПНЩ на -11,34% порівняно із другою групою (-4,64 та -9,79% відповідно). Разом з тим у хворих першої групи спостерігалася збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 1,64% на відміну від представників другої групи, у яких була відсутня динаміка цього показника. Показовими є результати у третій групі, хворі якої перестали отримувати гіполіпідемічну терапію після виписки зі стаціонару. Характерною ознакою групи є збільшення рівнів загального ХС, ТГ і достовірне (p<0,05), більш ніж наполовину, зростання атерогенного ХС ЛПНЩ, рівень якого наприкінці дослідження досяг 4,09±0,32 ммоль/л (рис. 1).

Звертає на себе увагу те, що у хворих першої та другої груп не вдалося досягнути цільових рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПВЩ. Цей факт в окремих випадках може бути пов'язаний з декомпенсацією ЦД, який потребував додаткової корекції вуглеводного обміну, тому що наявність інсулінорезистентності у хворих на ЦД може асоціюватися із тривалісним існуванням не тільки гіперглікемії, а й діабетичної дисліпідемії, усунення якої безпосередньо пов'язане з відновленням чутливості до інсуліну.

Водночас поясненням цьому можуть бути дані опитування пацієнтів, які засвідчили самостійне зменшення дози препарату в першій групі в середньому до 20 мг на добу майже всіма пацієнтами через 1-2 міс після стаціонарного лікування, що не могло не вплинути на гіполіпідемічну ефективність аторвастатину.

Таким чином, сьогодні не стоїть питання, призначати чи не призначати статини. Це питання давно вирішене на користь їх призначення, особливо тих, які мають доказову базу в ефективному зниженні частоти серцево-судинних ускладнень. Навіть призначивши терапію статинами, надалі ми зустрічаємось з низкою проблем, які неможливо залишити поза увагою. У першу чергу це пов'язано з прихильністю пацієнта до лікування. Так, за даними відділу дисліпідемії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, які були отримані під час опитування 39 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, тільки приблизно 31% хворих з ІХС, ЦД після АКШ продовжували постійно в амбулаторних умовах приймати призначені у стаціонарі статини, 54% пацієнтів отримували терапію не постійно, курсами, а 15% осіб перестали їх приймати, і це при тому, що регулярне застосування гіполіпідемічної терапії – це єдиний режим, який дає змогу знижувати ризики серцево-судинної смертності (рис. 2).

Відомо, що терапевтична ефективність статинів полягає у гальмуванні на ранній стадії швидкості ключової ланки біосинтезу холестерину в печінці й у зменшенні внутрішньоклітинних запасів ХС. Разом зі зниженням рівня атерогенних ліпідів статини стабілізують атеросклеротичні бляшки, зменшують вірогідність їх розриву, покращують ендотеліальну функцію, зменшують імовірність спастичних реакцій коронарних артерій, пригнічують реакції запалення, впливають на показники, які визначають схильність до утворення тромбів (в'язкість крові, агрегація тромбоцитів та еритроцитів, концентрація фібриногену).

Тому другим фрагментом дослідження став порівняльний аналіз режимів застосування гіполіпідемічної терапії у хворих з

ІХС, ЦД після АКШ з прогресуванням коронарного атеросклерозу за даними повторної (через рік) коронароангіографії.

Порівняльний аналіз ангіограм, виконаних перед АКШ і через рік після операції, виявив, що у хворих першої групи з високим дотриманням комплаєнсу відмічалася найменша динаміка прогресування коронарного атеросклерозу, яку було виявлено у 42% пацієнтів, тоді як у другій групі негативні зміни спостерігались у 76% пацієнтів (табл. 2). Найбільш несприятливий результат було отримано у хворих, які припинили застосування гіполіпідемічної терапії після виписки зі стаціонару. У всіх пацієнтів третьої групи були ознаки збільшення коронарного атеросклерозу, що проявилася в основному появою вогнищ de novo, збільшенням стенозу судин. Наведені дані свідчать про позитивний вплив застосування терапії аторвастатином у добовій дозі 20-40 мг і повного дотримання рекомендацій на стан ліпідного обміну і прогресування коронарного атеросклерозу та підтверджують дані великих рандомізованих клінічних досліджень з медикаментозної терапії хворих після АКШ про те, що гіполіпідемічні препарати (стати́ни) мають стати рутинною терапією після АКШ з метою сповільнення прогресування атеросклерозу і запобігання появі оклюзій шунтів.

Отже, встановлено, що 69% пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після АКШ частково або



**«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»**  
Якість без компромісів!

повністю не дотримуються лікувальних рекомендацій, що супроводжується прогресуванням коронарного атеросклерозу за даними повторних коронароангіографій. Відмова від застосування гіполіпідемічної терапії асоціюється з погіршенням показників ліпідного обміну, тоді як регулярне отримання рекомендованої терапії хворими з ІХС та ЦД 2 типу після АКШ асоціюється з оптимізацією показників ліпідного профілю. Отримані результати доводять необхідність суворого дотримання лікувальних рекомендацій для попередження прогресування коронарного атеросклерозу та його ускладнень у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після АКШ.

**Висновки**

1. Установлено, що протягом одного року спостереження за хворими з ІХС та ЦД 2 типу більшість з них не дотримуються частково (54%) або повною мірою (15%) рекомендацій стосовно медикаментозних заходів вторинної профілактики щодо ліпідознижувальної терапії.
2. Висока прихильність (31% хворих) до ліпідознижувального лікування

уражень, причому прогресування коронарного атеросклерозу у хворих з ІХС та ЦД 2 типу через рік після АКШ за даними повторних коронароангіографій реєструють у 100% хворих, які не дотримувалися призначеної терапії аторвастатином, проти 76% осіб, які частково її приймали (курсова терапія), та 42% пацієнтів, які повністю виконували рекомендації лікаря.

4. Виявлені зміни доводять необхідність стовідсоткової прихильності до лікування з метою зменшення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після АКШ.

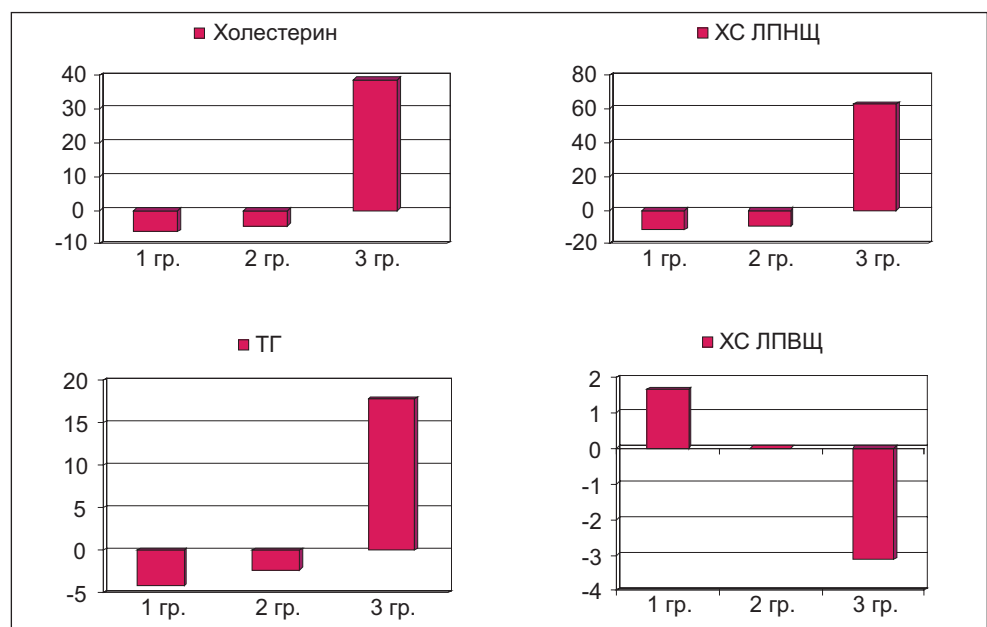
**Література**

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. – Київ, 2011. – С. 36.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми охорони здоров'я та напрямки їх подолання в сучасних умовах України // Охорона здоров'я України. – 2005. – № 1-2. – С. 62-65.
3. Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Здоров'я України. – 2005 р. – №127.
4. Тронько Н.Д., Орленко В.Л. По матеріалам 42-го конгреса Європейської асоціації по изученню сахарного діабета. – Здоров'я України. – 2006. – № 21. – С. 21-24.
5. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. – Київ, 2011. – С. 50.
6. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 Update. Dallas, Tex.: AHA, 2004.
7. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation and European Heart Network – 2005.
8. Sherry L., Murphy B.S., Jiaquan Xu M.D. Deaths: Preliminary Data for 2010. National Vital Statistics Reports, Vol. 60, N 4.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabet Care 2010; 33: S62-9.
10. WHO, Factsheet 312, November 2009.
11. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): A Return to a Landmark Trial. JAMA. 1997; 277(7): 595-597.
12. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex CAPS. Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-22.
13. Kothari V., Stevens R.J., Adler A.I. et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the United Kingdom Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke 2002; 33: 1776-81.
14. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98: 839-44.
15. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97: 1440-5.
16. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Cardiol 1985; 56: 1-15.
17. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Keys A., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Djordjevic B.S., Buzina R., Dontas A.S., Fidanza F., Karvonen M.J., Kimura N. et al. Prev Med. 1984 Mar; 13(2): 141-54.
18. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R., Joyal S.V., Hill K.A., Pfeffer M.A., Skene A.M., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Eng J Med 2004; 350.
19. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome. The MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
20. Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L. et al., for the Post CABG Investigators. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. Circulation 2000; 102: 157-65.
21. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical outcomes in managed-care patients with CHD treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. JACC 2004; 44: 1772-1779.
22. Blankenhorn D.H., Hodis H.N. Atherosclerosis-Reversal With Therapy. The Western Journal Of Medicine 1993; 159: 2: 172-179.
23. Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L. et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. PostCABG Investigators. Circulation 2000; 102: 157-65.
24. Flaker G.C., Warnica J.W., Sacks F.M. et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentration. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 106-12.

**Таблиця 1. Динаміка показників ліпідного профілю на тлі застосування аторвастатину протягом 12 міс залежно від прихильності до лікування**

Показники	Група 1 (n=12)		Група 2 (n=21)		Група 3 (n=6)	
	Первинний аналіз	Аналіз через 1 рік	Первинний аналіз	Аналіз через 1 рік	Первинний аналіз	Аналіз через 1 рік
ХС (ммоль/л)	4,96±0,33	4,65±0,27	5,39±0,34	5,14±0,23	4,7±0,25	6,51±0,64
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,20±0,05	1,22±0,06	1,30±0,6	1,30±0,04	1,28±0,09	1,24±0,05
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	2,91±0,32	2,58±0,21	3,37±0,29	3,04±0,18	2,52±0,29	4,09±0,32*
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,87±0,06	0,83±0,08	0,77±0,07	0,76±0,09	0,9±0,15	1,18±0,24
ТГ (ммоль/л)	1,90±0,14	1,82±0,18	1,74±0,16	1,70±0,21	2,18±0,33	2,57±0,52
Індекс атерогенності	2,98±0,30	2,77±0,13	3,18±0,21	2,99±0,26	2,8±0,49	4,38±0,72

\*Різниця достовірна серед порівнюваних показників у пацієнтів третьої групи.



**Рис. 1. Відсоток змін рівнів ліпідного обміну на тлі застосування препарату Лівостор протягом 12 міс залежно від прихильності до лікування**



**Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від прихильності до лікування**

аторвастатином (препарат Лівостор виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») у середньодобовій дозі 20-40 мг асоціювалася з оптимізацією ліпідного профілю плазми хворих й уповільненням коронарного атеросклерозу за даними повторних ангіографій.

3. Враховуючи наявність високого атерогенного потенціалу у хворих з ІХС та ЦД, спостерігається загальна тенденція до прогресування атеросклеротичних

**Таблиця 2. Результати порівняльного аналізу ангіограм за рік спостереження залежно від прихильності до лікування**

Показники	Група 1 (n=12)		Група 2 (n=21)		Група 3 (n=6)	
Загальна кількість	12		21		6	
Наявний прогрес атеросклерозу	5	42%	16	76%	6	100%
Відсутній прогрес атеросклерозу	7	58%	5	24%	0	0