ZU_2012_ ardio_3_finish.qxd 21.09.2012 12:51 Page 55

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, **И.П. Голикова,** ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Возможности комбинированной гиполипидемической терапии: опыт клинического применения комбинации аторвастатина и эзетимиба

Сотрудниками отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины было проведено исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба (10 мг/10 мг) для коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском, у которых на фоне монотерапии средними и высокими дозами статинов не было достигнуто целевое снижение уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

М.И. Лутай

Продолжение. Начало в № 2

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 40 больных, проходивших обследование и лечение в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, – 35 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 45 до 68 лет (в среднем 56,2±1,4 года). Все пациенты на момент включения имели дислипидемию со средним уровнем ОХС 7,4 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 3,0 ммоль/л на фоне систематического приема фиксированных доз статинов на протяжении последних 8 нед (средние дозы принимаемых ранее статинов составили 33,3 мг симвастатина (9 пациентов) и 22,6 мг аторвастатина (31 пациент); от дальнейшего повышения дозы пациенты чаще всего отказывались по субъективным причинам). Из обследованных пациентов 25 (63%) были оценены как пациенты очень высокого риска – диагностирована ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса, 15 (27%) – как пациенты высокого риска (больные без ИБС с множественными факторами риска, SCORE от 5 до 10%), у 35 (87%) пациентов выявлена гипертоническая болезнь II стадии; у 4 (10%) обследованных – СД 2 типа, у 1 пациента – гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. В исследование не включали больных с острыми или обострением хронических заболеваний печени, стойким повышением уровней трансаминаз более чем в 2 раза, хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина более 200 мкмоль/л), патологией скелетной мускулатуры, обострением хронических заболеваний, значимыми нарушениями ритма сердца, онкологическими заболеваниями.

Липидограмму, уровень АЛТ, АСТ контролировали до включения в исследование и через 4 нед после начала приема препарата. Все показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Fara (Roche Diagnostics, США).

Всем пациентам был назначен препарат Ази-Атор (Ananta Medicare Ltd, Великобритания), содержащий 10 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба, 1 раз в сутки в комбинации с терапией основного заболевания.

Эффективность и безопасность терапии оценивали через 4 нед приема препарата по величине отклонения показателей липидограммы от базового значения и по числу зарегистрированных нежелательных побочных явлений (субъективных жалоб, выявленного клинически значимого повышения уровня трансаминаз в 3 и более раз).

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel (2000) и статистической программы GB-Stat для Windows компании Dynamic Microsystems Inc. (США, версия 2000 года). Оценка достоверности различий средних показателей в сравниваемых группах, корреляционных взаимосвязей между показателями, а также найденных прогностических и диагностических критериев проводилась на основе t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Результаты представлены в виде M±m.

Результаты и обсуждение

Содержание ОХС в сыворотке крови у обследованных до начала терапии составило 7,4±0,20 ммоль/л; уровень ТГ был 3,0±0,18 ммоль/л; ХС ЛПНП – 4,7±0,21 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,4±0,19 ммоль/л, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) – 1,7±0,18 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) – 3,6 (табл.). При этом уровень ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (целевое значение показателя для пациентов высокого риска) был выявлен у 14% пациентов, ниже 1,8 ммоль/л (целевое значение показателя для пациентов очень высокого риска) не выявлен ни у одного из обследованных больных.

На фоне терапии Ази-Атором уровень ОХС в группе обследованных составил 5,6±0,19 ммоль/л; ХС ЛПНП – 3,2±0,21 ммоль/л; уровень ТГ – 2,9±0,18 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,2±0,18 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 1,3±0,17 ммоль/л, КА – 3,4 (табл.).

Таким образом, к концу 4-й недели лечения препаратом Ази-Атор содержание ХС в среднем по группе достоверно снизилось на 32%, ХС ЛПНП – на 47%.

Целевые уровни ОХС (менее 5 ммоль/л) и ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) для пациентов высокого риска были достигнуты в 58% случаев.

Для пациентов очень высокого риска целевое значение уровня ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л было выявлено у 6 (15%) больных, а у 10 (25%) пациентов (у которых не удалось достичь целевого показателя) отмечено его снижение на 50% по сравнению с исходным (целевое снижение показателя при невозможности достичь оптимального уровня) (рис.). Таким образом, у 40% пациентов очень высокого риска на фоне лечения Ази-Атором отмечено снижение ХС ЛПНП до уровня, предусмотренного европейскими и отечественными рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий [6, 16].

Уровни ТГ и КА по сравнению с исходными, по нашим данным, остались практически неизменными (снизились на 4 и 6% соответственно).

Полученные результаты оказались сопоставимы с данными клинических исследований, в которых добавление 10 мг эзетимиба в сутки к стандартной терапии статинами также приводило к достоверному снижению уровня атерогенных фракций липидов [11, 12, 20, 24].

Следует отметить, что в нашем исследовании выявлено недостоверное снижение ХС ЛПВП на 17%. В настоящее время данные по влиянию эзетимиба (монотерапия и/или комбинация со статинами) на уровень ХС ЛПВП довольно противоречивы. Отечественные исследователи отмечают повышение его уровня при назначении эзетимиба в комбинации с аторвастатином на 9% [4, 5]. Зарубежными учеными выявлено как достоверное повышение этого показателя на 1,3-2,7% по одним данным [20, 24], так и достоверное его снижение на 19% по другим данным [29]. Есть мнение, что эзетимиб повышает уровень ХС ЛПВП только у пациентов с исходным его уровнем выше 1,3 ммоль/л [19]. В нашем исследовании средний уровень ХС ЛПВП до назначения Ази-Атора был 1,4±0,19 ммоль/л, через 4 нед приема препарата снизился до 1,2±0,18 ммоль/л. Таким образом, вопрос о влиянии комбинации эзетимиба со статинами на уровень ХС ЛПВП в настоящее время остается открытым и требует дальнейшего изучения.

При проведении гиполипидемической терапии Ази-Атором мы не выявили серьезных нежелательных побочных явлений, таких как клинически значимое повышение трансаминаз, потребовавших отмены препарата (уровни АЛТ и АСТ до и после лечения соответственно 24±0,11 и 31±0,09 ед/л; 32±0,08 и 37±0,12 ед/л), мышечных симптомов (миалгии, мышечная слабость), диспептических расстройств. Незначительное (не более чем в 3 раза) увеличение АЛТ и АСТ зарегистрировано только у 3 пациентов (7,5% обследованных).

Таблица. Динамика показателей липидограммы на фоне терапии Ази-Атором

Показатель	Начало лечения	Через 4 нед лечения
ОХС, ммоль/л	7,4±0,20	5,6±0,19*
ТГ, ммоль/л	3,0±0,18	2,9±0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,21	3,2±0,21*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,19	1,2±0,18
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,7±0,18	1,3±0,17
Коэффициент атерогенности	3,6	3,4

* $p<0,05$.

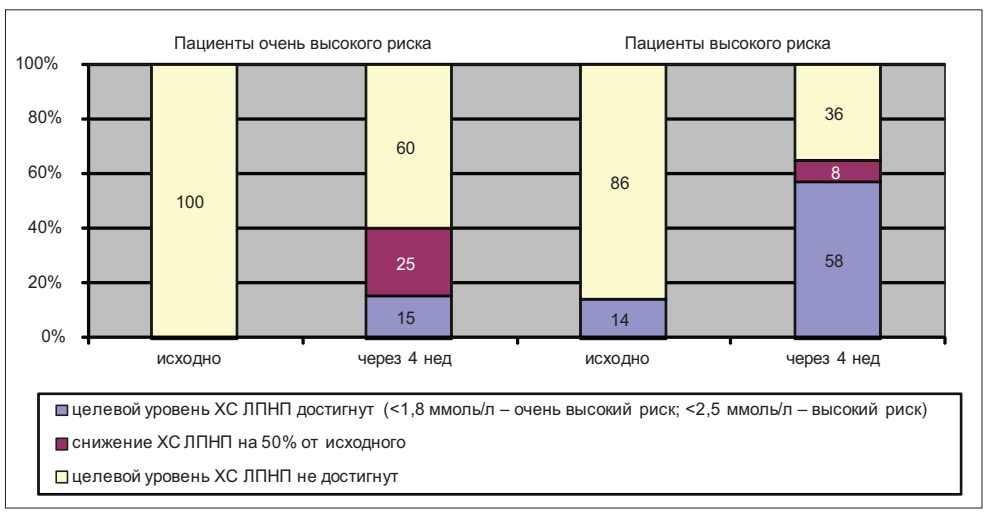

Рис. Процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП у больных очень высокого и высокого кардиоваскулярного риска до терапии и через 4 нед после назначения препарата Ази-Атор

Выводы

1. Препарат Ази-Атор может оказывать более выраженный гиполипидемический эффект по сравнению с монотерапией симвастатином или аторвастатином в общепринятых дозах. По нашим данным, препарат снижал уровень ОХС на 32%, ХС ЛПНП – на 47%.

2. При лечении препаратом Ази-Атор в 40% случаев достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП, предусмотренное европейскими и отечественными рекомендациями: целевой уровень ХС ЛПНП для пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска (менее 1,8 ммоль/л) достигнут у 15% больных; снижение на 50% по сравнению с исходным – у 25% пациентов.

3. Назначение препарата Ази-Атор пациентам высокого сердечно-сосудистого риска способствовало снижению ХС ЛПНП до целевых значений в 66% случаев: у 58% больных достигнут уровень ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л и у 8% пациентов уровень ХС ЛПНП снизился на 50% и более по сравнению с исходным.

4. Отмечена хорошая переносимость препарата Ази-Атор. Незначительное (не более чем в 3 раза) повышение трансаминаз зарегистрировано у 7,5% пациентов.

5. Ази-Атор может быть использован у пациентов очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска в случаях неэффективности или невозможности назначения максимальной дозы статинов.