

Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, В.Ю. Романов, ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Возможность оптимизации стандартной гиполлипидемической терапии у пациентов с гипертензивной болезнью и метаболическим синдромом

В настоящее время заболевания системы кровообращения в структуре смертности жителей Украины занимают первое место, в основном за счет ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний, патогенетической основой которых является атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов. Хорошо изучены основные модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относятся артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение, ожирение, низкая физическая активность, нерациональное питание.

В соответствии с экспертным заключением Европейского общества по атеросклерозу за 2012 г. мужчины и женщины старше 55 лет с оптимальным профилем факторов риска (не курят, отсутствует СД, оптимальные уровни холестерина (ХС) и артериального давления – АД) имеют более низкий сердечно-сосудистый риск в последующие годы (риск возникновения сердечно-сосудистых событий уменьшается более чем в 3 раза, сердечно-сосудистой смерти – в 6 раз, ИБС – в 10 раз) по сравнению с соответствующим показателем у пациентов, у которых регистрируется ≥ 2 факторов риска.

Результаты масштабных экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют тесную связь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза. Прогностически неблагоприятное значение гиперхолестеринемии подтвердили

результаты многоцентровых исследований, в первую очередь MRFIT и Seven Countries Study, охвативших большие популяции, которые продемонстрировали прямую зависимость повышения уровня смертности по причине ИБС от повышения уровня общего ХС (ОХС).

В соответствии с Рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий Украинской ассоциации кардиологов (2011) уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рекомендовано использовать как целевой показатель терапии. У пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (наличием установленного сердечно-сосудистого заболевания, СД 2 типа, СД 1 типа с поражением органов-мишеней, умеренным или тяжелым хроническим заболеванием почек, риском по шкале SCORE $\geq 10\%$) целевой уровень ХС ЛПНП определяется как $< 1,8$ ммоль/л

(< 70 мг/дл) и/или $\leq 50\%$ снижение, если достичь целевых показателей не удалось. При невозможности определения ХС ЛПНП необходимо ориентироваться на уровень ОХС, который должен составлять < 5 ммоль/л для общей популяции, $< 4,5$ ммоль/л для пациентов с высоким риском и $< 4,0$ ммоль/л для больных с очень высоким риском.

Таким образом, величина общего сердечно-сосудистого риска, для оценки которого используются различные шкалы (Фрамингемская, PROCAM, ASSIGN, Q-Risk), является определяющей в выборе тактики и интенсивности терапевтических вмешательств. Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний рекомендует использование шкалы SCORE, т.к. она основана на репрезентативных данных обследования больших групп людей в странах Европы.

Назначение гиполлипидемических средств является одним из важнейших аспектов лечения пациентов с дислипидемиями. Медикаментозные препараты применяют в дополнение к диете и модификации образа жизни в случае, если указанные мероприятия не обеспечивают достижения целевых уровней основных параметров липидного профиля. Эффективность гиполлипидемических средств связана с улучшением функции эндотелия, устранением воспаления, стабилизацией атеросклеротической бляшки, предупреждением прогрессирования / регрессом атеросклеротического процесса. Обнадеживающие результаты были продемонстрированы в клинических исследованиях по первичной (AFCAPS/TexCAPS, ASCOT LLA) и вторичной (4S, LIPID, CARE, HPS) профилактике атеросклероза и его осложнений у больных разного пола, возраста и степени сердечно-сосудистого риска, с различными показателями ХС, наличием СД и других эквивалентов ИБС.

К сожалению, рекомендуемых целевых уровней липидов не всегда удается достичь даже при назначении наиболее активных статинов; сохранение высокого кардиоваскулярного риска у пациентов после проведения статинотерапии обуславливает необходимость назначения других гиполлипидемических веществ. Несмотря на то что применение статинов очень эффективно, они не в полном объеме снижают риск развития ИБС при СД. Наличие резидуального кардиоваскулярного риска было проиллюстрировано в исследовании Cholesterol Treatment Trialists. Метаанализ 14 исследований (n=90 056) показал, что остаточный риск ИБС был выявлен у больных, которым проводилась монотерапия статинами.

Поэтому в настоящее время в данном аспекте привлекают внимание растительные средства (РС), назначение



Е.И. Митченко

которых в дополнение к стандартной гиполлипидемической терапии способно оптимизировать показатели липидного профиля и характеризуется хорошей переносимостью. К РС можно отнести поликозанол, представляющий собой смесь высших первичных алифатических спиртов, выделенных из восковой массы сахарного тростника (*Saccharum officinarum* L.).

Накоплены данные плацебо контролируемых клинических исследований по изучению эффективности поликозанола у пациентов с нарушениями липидного обмена. В двух испытаниях был продемонстрирован дозозависимый гиполлипидемический эффект поликозанола; в частности, при титровании дозы до 20 мг на протяжении 8 нед приема ХС ЛПНП снижался примерно на 30%. Более длительное наблюдение – в течение 1 года и 2 лет – подтвердило устойчивое уменьшение уровня ОХС и ХС ЛПНП на фоне применения 10 или 20 мг поликозанола; после прекращения приема эффект отмены не наблюдался. Интерес представляет способность данного РС повышать уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что подтверждено в ряде исследований, однако динамика изменения данного показателя была менее значимой, нежели таковая других показателей липидного профиля.

Особого внимания заслуживают результаты применения поликозанола у пациентов с СД 2 типа. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании прием 10 мг поликозанола ассоциировался со снижением уровней ОХС на 16,9%, ХС ЛПНП на 21,7% и менее выраженным (10,5%) повышением концентраций ХС ЛПВП; при этом показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина) оставались стабильными. Наряду с высокой гиполлипидемической эффективностью были продемонстрированы хорошая переносимость и безопасность данного РС у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (МС) и у пациентов старших возрастных групп.

Таким образом, изучение недавно появившегося на фармацевтическом рынке Украины растительного средства (РС) ФитоСтатин (поликозанол) производства ООО «ОмниФарма Киев» в качестве адьювантного средства к стандартной

ФитоСтатин®

поликозанол 10 мг

Растительное средство для нормализации уровня холестерина с клинически подтвержденной эффективностью

Поликозанол — природная смесь высших первичных алифатических спиртов, полученных из экстракта сахарного тростника (*Saccharum officinarum*)

1

Гиполипидемический эффект¹⁻³
 Подавление синтеза холестерина в момент между образованием ацетата и мевалоната
 Стимуляция распада холестерина ЛПНП путем активации липаз печени

2

Вазопротекторный эффект^{1,4-6}
 Повышение уровня «защитного» холестерина ЛПВП
 Препятствие окислению холестерина ЛПНП

3

Антитромботический эффект^{1,7-9}
 Предотвращение агрегации тромбоцитов путем влияния на синтез простагландина (снижает уровень тромбоксана А₂ и повышает уровень простациклина)
 Уменьшение риска тромбообразования без влияния на показатели коагуляции

Способ применения и рекомендованная доза:

- Применять по 1–2 таблетки 1 раз в сутки во время ужина (поскольку биосинтез холестерина активизируется в ночное время), запивая питьевой водой
- В период применения **ФитоСтатина®** необходимо придерживаться низкокалорийного рациона питания с ограничением употребления жиров животного происхождения

таб. 10 мг №30

Производитель: **OMNIFARMA**
www.omnifarma.kiev.ua

Литература:
 1. I. Goun-Berthold, H. K. Berthold, Rotenburg an der Fulda and Bonn, Germany. Policosanol. Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. American Heart Journal, Volume 143, Number 2, 2002; 254-265.
 2. Meinöder R, Fernandez L, Dal Rio A, et al. (1994): Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. Biol. Res. 27:199-203.
 3. Meinöder R, Amor A.M, Gonzalez R.M, Fraga V and Mds R. (1996): Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol. Res. 29:253-257.
 4. Nao M, Mas R, Mesa R. Effect of policosanol on intimal thickening in rabbit carotid artery. Int. J. Cardiol. 1998.
 5. Nao M, et al. Effect of policosanol on lipoprotein-induced atherosclerosis lesions in rats. J Pharm Pharmacol. 1995.
 6. Batista J, Stouffer L, Preischer M and Uguet E. (1995): Double-ultrasound pilot study of effects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis. Curr. Ther. Res. 1995.
 7. Amazzabadi M, L, Valdes S, Mas R, et al. Effect of policosanol successive dose increase in platelet aggregation healthy volunteers. Pharmacol. Res. 1995.
 8. Valdes S, Amazzabadi M, L, Carbajal R, et al. Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers. Intern. J. Clin. Pharmacol. Res. 1996.
 9. Carbajal R, Amazzabadi M, L, Mas R, et al. Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid metabolites in healthy volunteers. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1998.

гиполипидемической терапии актуально и необходимо. Целью данного исследования было оценить эффективность и переносимость ФитоСтатина у больных АГ и МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 55 пациентов с АГ и МС (средний возраст – 54,2±2,7 года), которых рандомизировали на 2 клинические группы: 30 пациентов первой группы с ГБ получали комбинированную терапию аторвастатином и ФитоСтаатином, 25 участникам второй группы была назначена монотерапия аторвастатином.

В качестве стандартного лечения все участники на протяжении исследования получали аторвастатин 10 мг, рамиприл 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг. Пациентам первой группы в схему лечения был включен ФитоСтатин 10 мг 1 р/сут вечером. Дозы препаратов не менялись за 1 мес до включения и на протяжении всего исследования. В соответствии с Рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий Украинской ассоциации кардиологов (2011) больным была назначена гиполипидемическая диета (предполагающая снижение потребления жиров животного происхождения, калорийности пищи), а также даны рекомендации по модификации образа жизни.

Курс лечения составил 12 нед. Контроль возможных побочных эффектов по данным клинико-лабораторного обследования осуществляли на 6-й неделе и на момент завершения терапии. По истечении 6 нед у больных проводили оценку липидного профиля, а через 12 нед – клиническое и лабораторное исследование. Методы исследования включали расчет индекса массы тела, измерение окружности талии, офисного АД по Короткову после приема препаратов, определение основных биохимических показателей сыворотки крови натощак (АЛТ, АСТ, КФК, креатинина, глюкозы), а также ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности плазмы.

Верификацию МС у участников исследования проводили согласно рекомендациям Консенсуса по эпидемиологии и профилактике МС экспертов Международной федерации диабета, Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международной ассоциации по изучению ожирения (2011).

Все лица, вошедшие в исследование, имели АГ II ст., высокий риск. Анамнез ИБС отсутствовал у всех участников.

Чувствительность тканей к инсулину определяли с помощью индекса НОМА: уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) × показатель глюкозы крови натощак (ммоль/л) / 22,5.

При индексе НОМА выше 2,77 у. е. диагностировали инсулинорезистентность (ИР).

Статистический анализ результатов проводили с помощью SPSS11.0 с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

Полученные результаты демонстрируют гиполипидемическую эффективность терапии у пациентов обеих групп (табл. 1). Через 6 нед исследования наблюдалась тенденция к снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, однако целевых уровней в соответствии с Рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий Украинской ассоциации кардиологов (2011) достигнуто не было.

В конце исследования (12 нед) у пациентов первой группы было отмечено снижение уровней ОХС (-18,2%) и ХС ЛПНП (-19,4%) с достижением в 83,3% случаев целевых значений данных показателей (4,5±0,2 и 2,5±0,3 ммоль/л соответственно), тогда как во второй группе отмечалась тенденция к снижению ОХС и ХС ЛПНП, но изменения данных показателей носили невыраженный характер (-12,5 и 9,1% соответственно), что не позволило достичь нормализации липидного профиля.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой гиполипидемической эффективности комбинации

аторвастатина с РС ФитоСтатин у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Сопоставимая динамика уровней ТГ отмечалась у участников обеих групп (рис.). Снижение данного показателя на 24,0% в первой группе и на 13,1% во второй на момент завершения исследования свидетельствует о достаточно выраженной способности изучаемого РС эффективно воздействовать на нарушения липидного профиля. В то же время была обнаружена более выраженная тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП у пациентов первой группы, принимавших комбинацию аторвастатина и ФитоСтатина (+18,2 против +9,6% во второй группе).

Следующей целью исследования было изучение состояния углеводного обмена в обеих группах путем сравнительного анализа уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА до и после лечения. Как видно из полученных результатов (табл. 2), на момент завершения терапии в первой группе отмечена оптимизация состояния углеводного обмена.

Данные изменения проявились тенденцией к уменьшению уровней глюкозы и инсулина крови натощак, что ассоциировалось с оптимизацией чувствительности периферических тканей к инсулину и показателя индекса НОМА (с 4,7±0,7 до 2,7±0,6 у. е.) в 72% случаев.

Можно предположить, что ФитоСтатин независимо от гиполипидемических эффектов способен повышать чувствительность тканей к инсулину. Этот эффект был продемонстрирован у пациентов с ИР; возможно, он связан с влиянием данного РС на эндотелиальную дисфункцию, антиоксидантными свойствами и способностью уменьшать проявления гипертриглицеридемии. В то же время во второй группе больших изменений исследуемых показателей происходило менее динамично и ассоциировалось с проявлениями ИР в конце наблюдения по данным индекса НОМА (3,1±0,3 у. е.) у 60% пациентов.

Все вышеперечисленные эффекты приема ФитоСтатина в дозе 10 мг на протяжении 12 нед сочетались с хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных реакций и побочных действий.

Таким образом, ФитоСтатин представляет собой современное адьювантное средство, оптимизирующее при добавлении к стандартной гиполипидемической терапии эффективность статинов, что ассоциируется с достижением целевых уровней липидов у пациентов с АГ и МС, улучшением чувствительности к инсулину периферических тканей у пациентов с ИР.

Выводы

1. У пациентов с АГ и МС добавление РС ФитоСтатин в дозе 10 мг/день к стандартной гиполипидемической терапии в течение 12 нед ассоциировалось с достижением целевых уровней ХС и ХС ЛПНП и более динамичной тенденцией к нормализации уровней ТГ и ХС ЛПВП в сравнении с таковыми у больных, получавших монотерапию статинами.

2. Присоединение ФитоСтатина к стандартной терапии позволило улучшить чувствительность периферических тканей к инсулину у пациентов с ГБ, МС и ИР в большем количестве случаев, чем при применении стандартного лечения у пациентов второй группы (72 против 40%), не ухудшив при этом соответствующие характеристики (индекс НОМА) у пациентов без нарушений углеводного обмена.

3. В проведенном исследовании РС ФитоСтатин продемонстрировал высокую безопасность и хорошую переносимость.

Список литературы находится в редакции.

НОВИНИ МОЗ

В Україні відбулася міжнародна конференція з питань протидії фальсифікації лікарських засобів



В Україні під головуванням віцепрем'єр-міністра України К.І. Грищенка відбулася міжнародна конференція «Підходи до практичної реалізації Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я» (Конвенція MEDICRIME).

У заході взяли участь фахівці Директорату з інформації та протидії злочинності Ради Європи, Європейського директорату якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM), Директорату з демократії (DGII), Ради Європи, Парламентської асамблеї Ради Європи, а також представники Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Міністерства доходів і зборів України, Міністерства закордонних справ України, Служби безпеки України, Міністерства внутрішніх справ України, інших міністерств та відомств. Організатором конференції є Державна служба України з лікарських засобів.

У ході форуму розглянуті такі питання:

- розуміння Конвенції MEDICRIME;
- стратегії боротьби з підробками, шляхи та наслідки її реалізації;
- підвищення рівня обізнаності суспільства щодо реалізації Конвенції MEDICRIME;
- превентивні заходи за участі Європи та Європейського директорату з якості лікарських засобів;
- значення положень Конвенції MEDICRIME для Європи, перспективи з погляду Всесвітньої митної організації (ВМО);
- вплив Конвенції MEDICRIME і роль ВМО в боротьбі з фальсифікованою продукцією та аналогічними злочинами;
- можливі шляхи співробітництва з Францією, Туреччиною, Болгарією, Польщею;
- міжсекторна співпраця регуляторних та правоохоронних органів, пропозиції з реалізації Конвенції MEDICRIME.

Довідка

Проблема фальсифікації лікарських засобів тривалий час турбувала міжнародні організації у сфері охорони здоров'я і правозастосування. Спроба вирішити проблему була здійснена ВООЗ – створено глобальну робочу групу ІМПАСТ, яка працювала за 5 напрямками. Напрацювання ІМПАСТ знайшли своє продовження в розробці Конвенції Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, які загрожують охороні здоров'я (Конвенція MEDICRIME), яку було відкрито до підписання 28.10.2011 р. у м. Москві (РФ).

Одним із перших підписантів Конвенції MEDICRIME була Україна.

Прес-служба МОЗ України

Таблиця 1. Динаміка змін характеристик липидного спектра на фоні 12-тижневого прийому аторвастатину в комбінації з ФітоСтаатином в порівнянні з монотерапією аторвастатином

Показатели	Первая группа			Вторая группа		
	Исходные	Через 6 нед	Через 12 нед	Исходные	Через 6 нед	Через 12 нед
ОХС	5,5±0,3	5,4±0,5	4,5±0,2 (-18,2%)	5,6±0,2	5,3±0,2	4,9±0,2 (-12,5%)
ТГ	2,5±0,4	2,2±0,3	1,9±0,3 (-24,0%)	2,3±0,1	2,0±0,4	2,0±0,2 (-13,1%)
ХС ЛПНП	3,1±0,1	3,1±0,5	2,5±0,3 (-19,4%)	3,3±0,3	3,2±0,2	3,0±0,3 (-9,1%)
ХС ЛПВП	1,10±0,21	1,13±0,20	1,3±0,1 (+18,2%)	1,15±0,12	1,25±0,20	1,26±0,2 (+9,6%)
ХС ЛПОНП	1,2±0,2	1,0±0,2	1,0±0,1 (-20,0%)	1,1±0,1	1,1±0,2	0,9±0,2 (-18,2%)

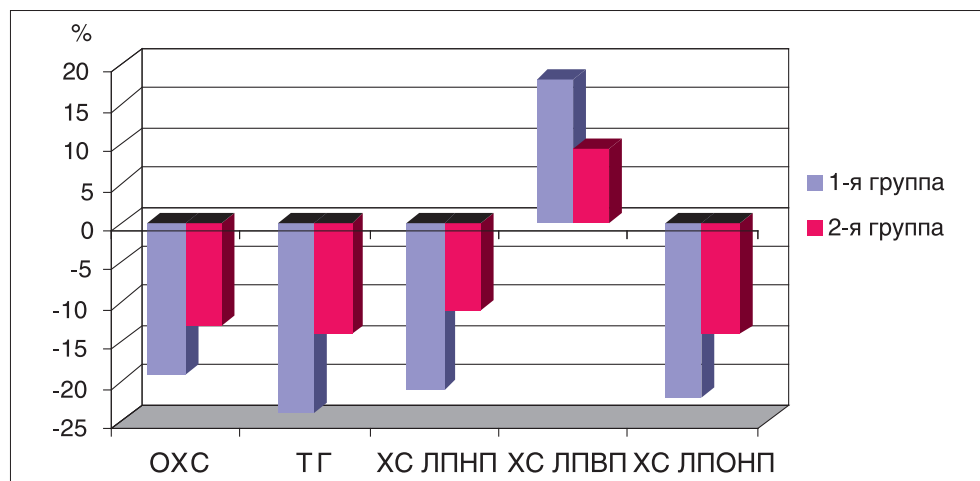


Рис. Динаміка змін характеристик липидного спектра

Таблиця 2. Динаміка показателів углеводного обміну

Группы	Глюкоза, ммоль/л		Инсулин, МЕд/мл		Индекс НОМА, у. е.	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Первая	5,0±1,1	5,1±0,9	21,3±1,5	12,1±1,1	4,7±0,7	2,7±0,6
Вторая	5,2±0,3	5,0±0,4	15,7±0,5	14,1±1,2	3,6±0,8	3,1±0,3