

Т.О. Ілашук, д.м.н., професор, І.І. Ілашук, к.м.н., І.В. Окіпняк, к.м.н., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Клінічні аспекти застосування розувастатину у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

Незважаючи на значні досягнення медицини в лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії, саме серцево-судинні хвороби залишаються однією з найголовніших причин смертності населення всіх країн світу [1]. Разом з артеріальною гіпертензією ІХС посідає чільне місце серед причин смерті населення європейських країн [15]. За даними ВООЗ, смертність від ІХС становить більше 21%, перевищуючи показник летальності від усіх онкологічних захворювань. У європейських країнах ІХС – головна причина смерті осіб, віком понад 45 років. Як відомо, Україна за показниками смертності від серцево-судинних захворювань посідає перше місце в Європі.

Саме ІХС є основною причиною смертності осіб із серцево-судинною патологією. Основним проявом ІХС є стабільна стенокардія, яка виявляється в 90% випадків ураження вінцевих судин [2].

Кардіометаболічний ризик залежить від великої кількості різноманітних факторів, таких як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія, низька фізична активність, куріння. Окрім того, на цей ризик впливають стать, вік, раса, спадковість та ін. За деяких клінічних станів (цукровий діабет 2 типу, первинні дисліпопротеїнемії, синдром полікістозних яєчників) цей ризик стрімко зростає [4, 11]. Активна боротьба з модифікованими факторами ризику дозволяє зменшити захворюваність та смертність пацієнтів. Одним з найбільш суттєвих модифікованих факторів ризику є порушення ліпідного обміну, яке може проявлятися підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), загального холестерину (ЗХС), зниженням вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Чисельні клінічні дослідження неодноразово демонстрували, що ліпідознижуюча терапія (перш за все статини) сприятливо впливає на ліпідний профіль, чим суттєво зменшує кардіометаболічний ризик [3, 8, 10, 14]. Відкриття ролі статинів у зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності стало одним з найбільш важливих досягнень медичної науки за останні десятиріччя [5].

Отже, метою нашого дослідження було вивчення впливу гіполіпемічної терапії (розувастатин проти симвастатину) на перебіг стабільної стенокардії та ознак дисліпопротеїнемії в умовах лікування базисною терапією (продовжані нітропрепарати, бета-адреноблокатори, антиагреганти). Для цього всіх пацієнтів було розподілено на дві групи: група I (30 осіб) отримувала базисне лікування та симвастатин (40 мг/добу), група II (37 пацієнтів) базисне лікування й розувастатин (препарат Мертеніл, Gedeon Richter, 10 мг/добу) до завершення стаціонарного лікування і в амбулаторних умовах упродовж двох місяців.

Матеріал та методи

Діагноз ІХС встановлювали за клінічними проявами захворювання, даними ЕКГ та ехокардіографії, результатами

проб з дозованим фізичним навантаженням. Діагноз хронічної ІХС встановлювали за відсутністю нестабільної стенокардії впродовж двох останніх місяців та інфаркту міокарда впродовж останніх 6 міс. У дослідження не включали хворих з гострими або хронічними запальними захворюваннями, онкологічними та ревматичними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю ІБ-ІІІ стадії, нирковою й печінковою недостатністю, алергічними захворюваннями, хворобами крові.

Усім обстеженим пацієнтам на початку та після закінчення терапії статинами у динаміці двох місяців спостереження проведено оцінку основних параметрів ліпідогамі, а також визначалися вміст прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну (ІЛ) 6, туморнекротичного фактора (ТНФ), та імуноферментні показники вмісту гормонів, зокрема С-реактивного протеїну (СРП).

Розподіл чоловіків та жінок у групах I та II відбувався таким чином: група I – 15 (50%) чоловіків та 15 (50%) жінок; група II – 22 (59,5%) чоловіків та 15 (40,5%) жінок. Середній вік хворих групи I становив 55,2±0,6 року, а групи II – 54,9±0,8 року.

Окрім того, групи I та II вірогідно не розрізнялися за рівнем глюкози крові (5,35±0,18 проти 5,64±0,21 ммоль/л, $p>0,3$), рівнем кальцію (2,21±0,02 проти 2,25±0,03 ммоль/л, $p>0,2$) та хлору (104,63±0,94 проти 102,38±0,85 ммоль/л, $p>0,05$), АСТ (0,74±0,06 проти 0,72±0,05 мкмоль/(год×мл), $p>0,5$) та АЛТ (0,66±0,05 проти 0,7±0,06 мкмоль/(год×мл), $p>0,5$) та ЗХС (7,18±0,14 проти 7,36±0,16 ммоль/л, $p>0,5$).

Отже, виділені в рамках проведеного дослідження групи за клінічно-анамнестичними даними були цілком зіставні між собою.

Визначення вмісту ІЛ-6 (реактиви Bender MedSystems GmbH, Австрія), ТНФ (реактиви Bender MedSystems GmbH, Австрія), СРП (реактиви DRG International Inc., USA) проводили за інструкціями до імуноферментного аналізу. Пацієнтам, які обстежувалися, здійснено забір крові натщесерце в кількості 5 мл, із застосуванням венопункції в ліктьовій ямці. На базі клінічної лабораторії проводилося центрифугування крові зі швидкістю 6 тисяч обертів за хвилину. Після цього зразки крові заморожували і зберігали при температурі -20°C. Визначення рівнів ІЛ-6, ТНФ, СРП, проводили за використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax

303/plus фірми Awareness Technology Inc. (США) (сертифікований та метрологічно повірений). Визначали рівні ІЛ-6, ТНФ, СРП дворазово (при надходженні й через два місяці лікування).

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали з оцінкою середнього значення та стандартної похибки середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалася методом контролю «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента (вірогідними вважалися результати з показником $p<0,05$). Аналіз у двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів проводився з використанням парного t-критерію Стьюдента. При ненормальному розподілі масивів використовувався t-критерій Вілкоксона. У двох незалежних вибірках при нормальному розподілі застосовувався двовибірковий t-критерій Стьюдента, двох незалежних вибірок при ненормальному розподілі – U-критерій Вілкоксона.

Результати та обговорення

Нами проаналізовано зміни ліпідного профілю у пацієнтів обох груп упродовж двох місяців прийому гіполіпемічної терапії. При порівнянні вихідного рівня показників ліпідогамі встановлено наявність ознак гіперхолестеринемії та дисліпопротеїнемії у пацієнтів обох груп, але дані достовірно не розрізнялися (табл. 1).

Аналіз ліпідогамі через два місяці лікування показав, що в обох групах відбулося суттєве зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, але в групі розувастатину ці показники були достовірно нижчими, ніж

у пацієнтів, що приймали симвастатин (табл. 2).

На наступному етапі дослідження ми проаналізували зміни рівня цитокінів у пацієнтів обох груп упродовж двох місяців лікування. Можливість відмінностей у механізмах гіполіпемічної і вірогідної протизапальної дії статинів ґрунтується на тому, що мевалонат, на обмін якого впливають статини через блокаду ГМГ-КоА-редуктази, є не тільки субстратом синтезу ХС, а й попередником нестероїдних ізопреноїдів. Передбачається, що вони через ланцюг проміжних взаємодій різних протеїнів здатні гальмувати ядерні рецептори PPAR α [12]. Цей вплив може ослаблятися або усуватися статинами, які, таким чином, виявляються активаторами PPAR α . Активация ж PPAR α призводить до зниження активності ядерного чинника транскрипції капта В. Цей чинник регулює експресію багатьох генів, продукти яких (цитокіни, хемокіни, молекули адгезії клітин) беруть участь у здійсненні реакції запалення й імунної відповіді [6].

Виявлено, що вихідний рівень ІЛ-6 був значно вищим за нормативний показник у пацієнтів груп I та II (20,32±3,2 проти 22,16±4,3 пг/мл, відповідно). Упродовж двох місяців лікування та застосування відповідних погрупових схем терапії спостерігалось вірогідне зниження рівня ІЛ-6 в обох групах, але у пацієнтів I групи значення його залишалося достовірно вищим порівняно з особами II групи: 12,11±2,2 проти 7,15±1,03 пг/мл, $p<0,05$. Отже, сумарне зменшення показника ІЛ-6 у групі I становило $\Delta\%$ – 40,40%, $p<0,05$, а в групі II – $\Delta\%$ – 67,73%, $p<0,01$, як наведено на рисунку 1. У групі II відбулося більш суттєве зменшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6, що зумовлено більш вираженою здатністю розувастатину потенціювати гальмування запального процесу в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Аналіз змін у процесі лікування рівня ТНФ всередині груп та між групами показав

Таблиця 1. Вихідний стан ліпідогамі у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група I	Група II	p
ЗХС	7,18±0,14	7,36±0,16	>0,5
ТГ	2,61±0,11	2,73±0,13	>0,5
ХС ЛПВЩ	0,81±0,06	0,78±0,05	>0,5
ХС ЛПНЩ	4,18±0,17	4,38±0,21	>0,5

Таблиця 2. Кінцевий стан ліпідогамі у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група I	Група II	p
ЗХС	5,76±0,09	4,83±0,08	<0,001
ТГ	2,04±0,1	1,68±0,09	<0,05
ХС ЛПВЩ	1,19±0,08	1,31±0,09	<0,5
ХС ЛПНЩ	3,21±0,14	2,84±0,1	<0,05

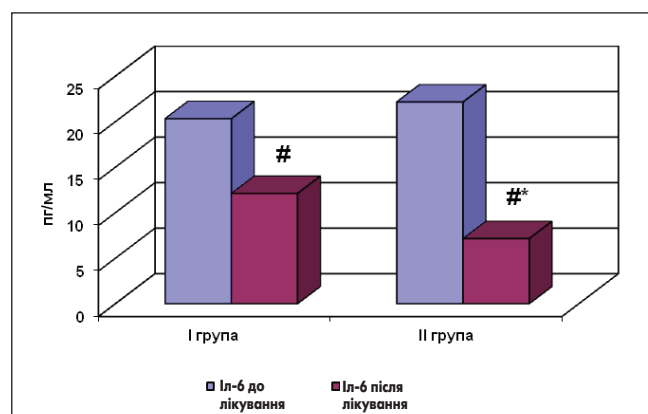


Рис. 1. Динаміка змін рівня ІЛ-6 у групах лікування розувастатином (група I) та симвастатином (група II)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

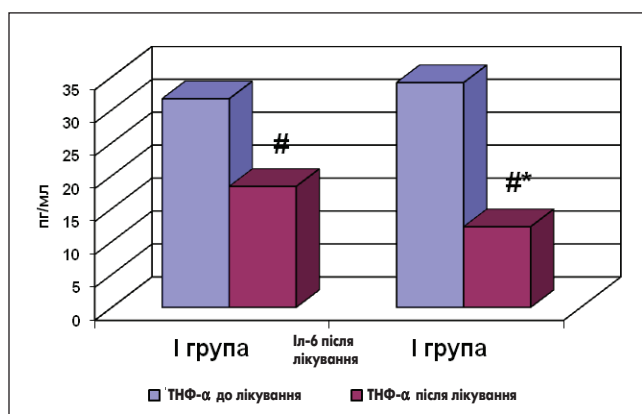


Рис. 2. Динаміка змін рівня ТНФ- α у групах лікування розувастатином (група I) та симвастатином (група II)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

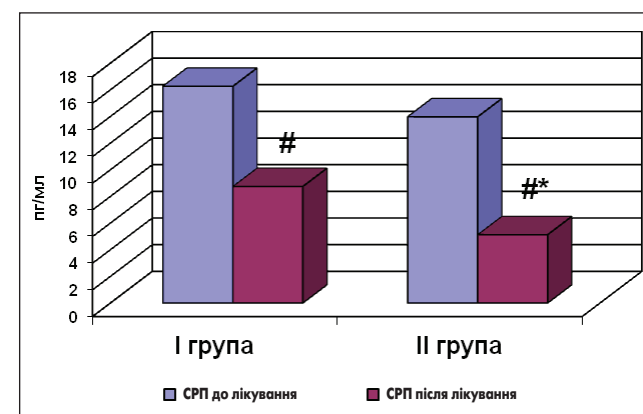


Рис. 3. Динаміка змін рівня С-реактивного протеїну у групах лікування розувастатином (група I) та симвастатином (група II)

* Вірогідність різниці між групами.

Вірогідність різниці всередині групи після лікування.

такі закономірності: вихідний рівень ТНФ був вищим за нормативні значення в обох групах та становив $31,67 \pm 2,89$ пг/мл у пацієнтів групи I та $34,12 \pm 3,21$ пг/мл у хворих групи II. У процесі лікування відбулося вірогідне зниження рівня ТНФ в обох групах, але в групі II на тлі використання розувастатину цей показник змінився достовірно більше порівняно з групою I ($18,36 \pm 1,52$ пг/мл (група I) проти $12,24 \pm 1,31$ пг/мл (група II), $p < 0,01$). Таким чином сумарне зменшення показника ТНФ в процесі лікування у групі I становило $\Delta\% - 42,03\%$ ($p < 0,01$), а в групі II – $\Delta\% - 64,13\%$ ($p < 0,01$), як наведено на рисунку 2.

Отже, можна дійти висновку, що розувастатин навіть у малих дозах (10 мг) має здатність більш активно порівняно з симвастатином пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів.

Отримані переконливі дані про те, що навіть невелике збільшення концентрації СРБ відображає субклінічне запалення в стінці судини. СРБ – ключовий медіатор запалення, який виявляється як в інтимі вільцевих артерій з початковими явищами атеросклерозу, так і в атеросклеротичних бляшках. СРБ виявляє пряму ушкоджувальну дію на ендотелій [7], відіграє важливу роль активатора фагоцитозу, бере участь в активації білків системи комплекменту, а також в реакціях імунного контролю за появою змінених антигенів, пошкоджених або схильних до апоптозу клітин. СРБ стимулює виділення низки прозапальних цитокінів, молекул адгезії, що привертують моноцити у вогнище запалення [9]. СРБ полегшує захоплення макрофагами ЛПНЦ і ЛПДНЦ. У численних дослідженнях встановлено роль СРБ як високочутливого маркера найближчого і віддаленого прогнозу при ІХС [13]. СРБ може бути навіть більш значущим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж такі фактори ризику, як рівень ХС і ТГ, цукровий діабет або куріння. Відносний ризик виникнення інфаркту міокарда при підвищенні рівня ХС становить 2,3, а при зростанні вмісту СРБ і ХС досягає 5,0 [9].

Субаналіз даних, отриманих у дослідженні CARE, виявив кореляцію між підвищеними показниками запалення і ризиком розвитку інфаркту й інсульту. У пацієнтів, які приймали статини, рівень СРБ був нижчим на 38% порівняно з тими, хто отримував плацебо. Цей факт підтверджує сприятливу протизапальну дію статинів.

Таким чином, аналіз змін рівня СРП упродовж двох місяців лікування показав, що вихідний рівень СРП перевищував нормативні значення в обох групах на початку лікування і становив $16,26 \pm 1,93$ мг/мл у пацієнтів групи I та $13,97 \pm 1,64$ мг/мл у хворих групи II. На тлі проведеної терапії рівень СРП вірогідно зменшився в обох групах, але в групі з додаванням до основної базисної терапії розувастатину рівень СРП став достовірно нижчим ($5,12 \pm 0,98$ мг/мл) порівняно з групою I ($8,74 \pm 1,43$ мг/мл, $p < 0,05$). Отже, відсоткове зменшення рівня СРП становило в групі I $\Delta\% - 46,25\%$, $p < 0,05$, а в групі II $\Delta\% - 63,35\%$, $p < 0,01$, як наведено на рисунку 3.

Отже, окрім холестеринзнижуючих властивостей статини здійснюють багато холестериннезалежних, плейотропних ефектів, включаючи протизапальні. Статини мають здатність впливати на специфічну та неспецифічну ланки імунітету у хворих на хронічну ІХС, причому у розувастатину ці ефекти більш виражені навіть при застосуванні його малих доз (10 мг).

На підставі вищевикладеного можна зробити такі висновки.

- Дисліпопротеїнемія та запалення є важливими ланками патогенезу системного атеросклерозу і значущими предикторами розвитку серцево-судинних ускладнень.

- Статини, яким притаманний виражений гіполіпемічний ефект, посідають важливе місце в лікуванні захворювань, що асоціюються з атеросклерозом.

- Окрім холестеринзнижуючих властивостей, статини мають багато холестериннезалежних, плейотропних ефектів, включаючи протизапальні.

- Статини також впливають на специфічну й неспецифічну ланки імунітету у хворих на хронічну ІХС, причому розувастатин має більш виражені ефекти навіть при застосуванні малих доз (10 мг).

- Розувастатин, для якого доведені переваги щодо вираженості гіполіпемічного та протизапального ефектів порівняно з іншими статинами, є препаратом вибору в лікуванні пацієнтів з ІХС.

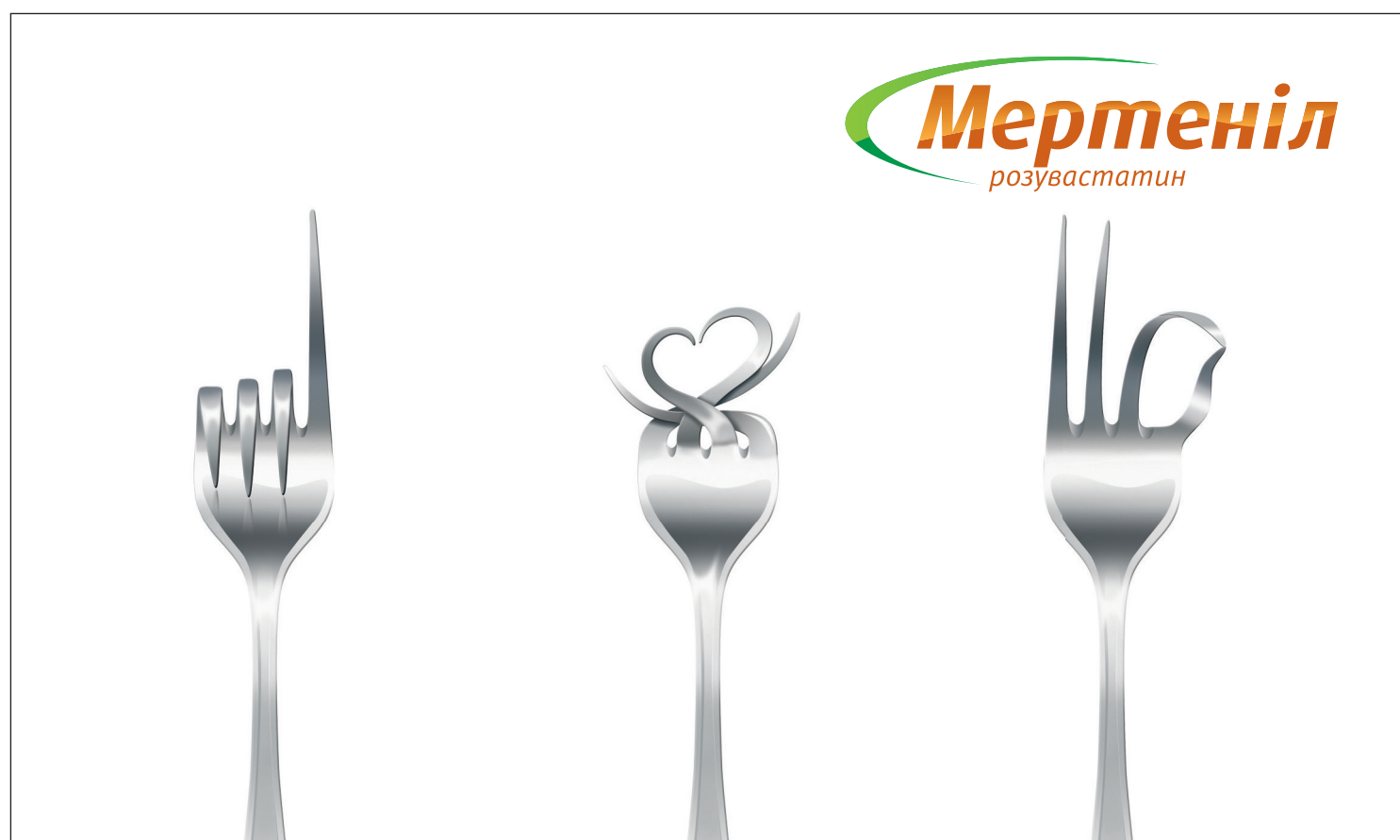
Література

1. Аронов Д.М. Лікування і практика атеросклерозу – М.: Тріада-Х, 2000.
2. Арутюнов Г.П. Статини гострі коронарні синдроми. Ми на порозі нового стандарту лікування // Кліні. фармакол. і терапія. – 2001. – Т. 3 № 10.

3. Затеишников Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? // Фарматека. – 2003. – № 6. – С. 39-43.
4. Карпов Ю.А. Липидоснижающая терапия как важный компонент в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // РМЖ. Человек и лекарство. Актуальные вопросы медицины, 2011 г., том 19, № 7, с. 450.
5. Липовещкий Б.М. Клиническая липидология. – Санкт-Петербург: Наука, 2000.
6. Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Garcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). Am Heart J 2006; 151: 975.e1-e9.
7. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. Nat Med 2001; 7: 425-9.
8. Ferro D., Basili S., Alessandri S. et al. Inhibition of tissue factor-mediated thrombin generation by simvastatin. Atherosclerosis 2000; 149:111-6.
9. Ikeda U., Ito T., Shimada K. Statins and C-reactive protein. Lancet 1999; 353: 1274-5.
10. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin

versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152-160.

11. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. Drug Des Devel Ther 2010; 4: 383-413.
12. Kwak B.R., Mach F. Statins inhibit leukocyte recruitment-new evidence for their anti-inflammatory properties. Arterioscler Thromb Biol 2001; 21: 1256-8.
13. Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. Circulation 2001; 103: 2531-4.
14. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
15. Rezaianzadeh A., Namayandeh S.M., Sadr S.M. / National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? // Int. J. Prev. Med. – 2012. – Vol. 3 (8) – P. 552-558.



На старт... Увага... Мертеніл!

Високий холестерин?

Недостатньо дієти?

Мертеніл — подаруй молодість судинам!



Коротка інструкція для медичного застосування препарату МЕРТЕНІЛ (MERTENIL®)
Склад: діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить 5 мг, 10 мг, 20 мг або 40 мг розувастатину, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг або 41,6 мг розувастатину кальцію.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Гіполіпемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТС С10А А07.
Показання. Первинна гіперхолестеринемія (тип Іа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішана дисліпідемія (тип ІІа), як доповнення до дієтотерапії, коли дієта та інші немедикаментозні методи лікування виявляються недостатніми. Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія як доповнення до дієтотерапії та інших методів ліпідознижувальної терапії або у випадках, коли така терапія недостатньо ефективна. Профілактика серцево-судинних порушень. Для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних. Лікування атеросклерозу. З метою уповільнення або відстрочення прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижувальна терапія.
Протипоказання. Пацієнтам з гіперчутливістю до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі, в тому числі невідомої етіології; зі стійким підвищенням активності печінкових трансаміназ, а також підвищенням рівня будь-якої трансамінази у сироватці крові більш ніж у 3 рази відносно верхньої межі норми; пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); пацієнтам із міопатією; пацієнтам, які одночасно прийма-

ють циклоспорин; період вагітності і годування груддю; жінок репродуктивного віку, які не застосовують надійних засобів контрацепції; пацієнтам зі складовою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю, глюкозо-галактозою мальабсорбцією.
Побічні реакції. Відомо, що частка пацієнтів, які припинили застосування розувастатину у зв'язку з розвитком побічних реакцій, становила менше 4% від загальної кількості осіб, які отримували лікування. Часті (<1/100, <1/10): цукровий діабет, запаморочення, головний біль, запор, біль у животі, нудота, млягість, астения. Нечасті (<1/1000, <1/100): свербіж, висипання, крововивід, рідко (<1/10000, <1/1000): реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк), панкреатит, міопатія (включаючи міозит), рабдоміоліз, підвищення активності печінкових трансаміназ, протеїнурія. Дуже рідко (<1/10000): поліневропатія, епістаксія, геморагія, жовтяниця, гепатит, артралгія, гематурія.
Умова зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.
Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в картонній упаковці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. ЗАТ «ГЕДЕОН РІХТЕР-РУС», Російська Федерація.
Р. л. №UA/11705/01/01, №UA/11705/01/02, №UA/11705/01/03, №UA/11705/01/04; Наказ МОЗ України №540 від 30.08.2011.

RICHTER GEDEON
 Представництво
 «Ріхтер Гедеон Річт» в Україні
 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б,
 тел.: (044) 492 99 19, (044) 492 99 11,
 тел./факс: (044) 492 99 10
 www.richter.com.ua

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.