

В.В. Силуянов

Место кората (аторвастатина) во вторичной профилактике ишемической болезни сердца

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомельская городская центральная поликлиника

Сердечно-сосудистые болезни во всем мире являются преобладающей причиной заболеваемости и смертности. В структуре раз-

личных заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место во всех экономически развитых странах.

Основной причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Риск развития атеросклероза существенно увеличивается при так назы-

ваемых факторах риска, к числу которых относятся мужской пол, пожилой возраст, курение, сахарный диабет, ожирение, нарушение обмена липидов. Именно дислипидемия имеет исключительно важное значение и выражается в увеличении уровня общего холестерина (ОХ) и изменении содержания проатерогенных липидов: рост концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), высокий уровень триглицеридов (ТГ), повышение количества их транспортных белков (апопротеина В, липопротеина-а), а также снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и его транспортного белка апо-АI [1]. Существенным фактором является то, что даже после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и появления других признаков ИБС факторы риска, в т.ч. дислипидемия, продолжают оказывать свое негативное воздействие, способствуя прогрессированию болезни и ухудшению прогноза. По данным ВОЗ, в настоящее время от сердечно-сосудистых заболеваний в мире умирает примерно 17 млн человек в год, и в ближайшем будущем эта патология останется основной причиной смерти [2]. В связи с этим современная стратегия первичной и вторичной профилактики ИБС основана на коррекции факторов риска [3], в т.ч. гиперлипидемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятных исходов болезни [4].

В настоящее время применение препаратов, уменьшающих содержание в крови ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, является одним из обязательных компонентов лечения и профилактики атеросклероза и ИБС. Из лекарственных препаратов с этой целью в первую очередь используют статины, являющиеся конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — фермента, катализирующего синтез эндогенного холестерина в печени и дистальных отделах тонкой кишки. По принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение синтеза холестерина происходит компенсаторное увеличение образования рецепторов ЛПНП на гепатоцитах, которые захватывают атерогенные ЛПНП и выводят их из системной циркуляции. В связи с этим в крови снижается уровень ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, повышается содержание антиатерогенного ХС ЛПВП.

Помимо липидснижающего действия статины обладают дополнительными (плейотропными) свойствами, благоприятно воздействующими на течение атеросклероза.

В многочисленных исследованиях показана способность препаратов этого класса уменьшать вероятность осложнений ИБС, мозгового инсульта, а вследствие этого сердечно-сосудистую и общую смертность [6]. Крупные многоцентровые исследования продемонстрировали достоверное улучшение основных анализируемых клинических показателей: снижение риска «коронарной смерти» на 20–42%, частоты развития инфаркта миокарда на 25–30%, инсульта — на 28–31% [7]. Установлено, что при регулярном применении статинов в течение 5–6 лет частота смертельных исходов вследствие ИБС снижается на 24–25% [8]. В настоящее время в клинической практике используется 6 препаратов из группы статинов. Из них наиболее изученным является аторвастатин, оригинальный препарат которого липримар занимает первое место в мире по частоте назначения среди всех лекарственных препаратов [6]. Однако применение в клинической практике оригинальных лекарственных средств часто ограничено их высокой стоимостью. Поэтому появление дженериков, т.е. копий оригинальных препаратов, позволяет значительно увеличить частоту применения статинов ввиду их более низкой стоимости. Создание более дешевых дженериков повышает доступность использования их больными, но с другой стороны, существует проблема объективной клинической оценки эквивалентности данных препаратов и оригинальных лекарственных средств. Ряд авторов показал, что некоторые дженерики статинов снижают уровень ОХ, но значительно уступают оригинальным препаратам по влиянию на содержание ХС ЛПНП и показатель коэффициента атерогенности (К/А) [9].

В связи с этим весьма актуальными представляются краткосрочные клинические исследования с целью изучения эффективности и безопасности зарегистрированных ранее дженериков.

Целью данного исследования явилось изучение метаболической и клинической эффективности, а также безопасности ингибитора фермента ГМГ-КоА редуктазы — кората, представляющего собой дженерик аторвастатина (производство CNS, Индия).

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных: 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст 58,0±9,0 лет) с документированной ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК).

Отмечены следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II–III степени в 21 случае (70%), сахарный диабет II типа — в 9 (30%), алиментарно-конституциональное ожирение II–III степени — в 16 (53,3%), мочекаменная болезнь — в 3 (10%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — в 3 (10%) случаях. Четыре человека (13,3%) перенесли операцию аортокоронарного шунтирования, 6 (20%) — документированный инфаркт миокарда.

Критериями исключения из исследования были: гипертриглицеридемия выше 4,5 ммоль/л, повышение уровня печеночных трансаминаз — аланинаминотрансаминазы и аспартатаминотрансаминазы (АЛТ и АСТ) более чем в 2 раза по сравнению с нормой, повышение креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 2 раза по сравнению с нормальными значениями, нарушение функции печени и почек, оперативные вмешательства в последние 3 мес, прием любых гиполипидемических препаратов менее чем за 1 мес до включения в исследование.

По поводу основного заболевания 27 больных (90%) получали ацетилсалициловую кислоту, 21 (30%) — β-адреноблокаторы, 28 (93,3%) — ингибиторы АПФ, 9 (30%) — антагонисты кальция, 12 (40%) — вазоактивные диуретики.

В период исследования в дополнение к получаемой по поводу основного заболевания терапии назначался корат в стартовой суточной дозе 10 мг. Затем оценивался гиполипидемический эффект, и пациенты, не достигшие целевого уровня ХС ЛПНП, увеличивали суточную дозу кората до 20 мг. Лечение проводилось на протяжении 3 мес. Контроль липидного спектра и некоторых других показателей (АЛТ, АСТ, КФК, креатинина, мочевины, мочевой кислоты) проводился исходно, через 1 и 3 мес.

Для исследования показателей липидного спектра кровь брали натощак утром из локтевой вены. Уровень ОХ, ТГ, ХС ЛПВП определяли на аппарате Solar наборами реактивов отечественного производства. ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald (1972):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2) \text{ ммоль/л [10].}$$

Холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2 \text{ ммоль/л.}$$

Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле А.М. Климова:

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП [11].}$$

Целевыми уровнями липидов (в ммоль/л) считались следующие значения:

Таблица 1
Содержание липидов крови у больных ИБС в процессе лечения коратом (n=30)

Показатель	Исходно	1 мес	Изменение, %	3 мес	Изменение, %
ОХ, ммоль/л	6,48±0,96	5,08±0,72*	-21,6	4,85±0,82*	-25,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,23±0,62	2,94±0,73*	-30,0	2,72±0,77*	-35,0
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,09±0,1	0,86±0,09*	-21,1	0,81±0,06*	-25,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,24	1,28±0,26*	+10,3	1,32±0,28*	+13,0
ТГ, ммоль/л	2,4±0,60	1,90±0,45*	-20,8	1,8±0,40*	-25,0
КА	4,58±0,36	3,27±0,82*	-28,6	2,6±0,74*	-43,2

Примечание. * p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

Таблица 2
Динамика биохимических показателей крови у больных ИБС в процессе лечения коратом

Показатель	Исходно	1 мес	После лечения
АСТ, ед/л	16,2±2,5	18,8±2,3	16,8±2,4
АЛТ, ед/л	23,2±1,2	25,1±1,2	24,8±1,3
КФК, ед/л	127,5±7,2	136,1±9,4	160,3±9,8*
Креатинин, ммоль/л	0,091±0,02	0,088±0,05	0,096±0,04
Мочевая кислота, ммоль/л	0,29±0,04	0,30±0,05	0,34±0,02
Мочевина, ммоль/л	6,4±0,8	6,8±0,6	6,9±0,8

Примечание. * p<0,05 по сравнению с исходными показателями.

ОХ<4,5; ХС ЛПНП<2,5; ХС ЛПОНП <0,65; ТГ<1,7; ХС ЛПВП >1,15.

При статистической обработке материала использовались методы вариационной статистики, определялись следующие статистические характеристики:

M – максимальное значение, m – минимальное значение, sigma – среднее квадратичное отклонение признака. Результаты представлены в виде M±m. По результатам вычислений для всех показателей рассчитывали критерий t Стьюдента для определения статистически достоверных различий параметров в группах сравнения. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Средние арифметические значения уровней липидов в сыворотке крови и их изменения в процессе лечения коратом представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, лечение коратом уже через 1 мес. сопровождалось достоверным уменьшением содержания ОХ на 21,6%, ХС ЛПНП – на 30%, ХС ЛПОНП – на 21,1%, ТГ – на 20,8%, КА – на 28,6% и повышением уровня ХС ЛПВП на 10,3%.

У 18 пациентов (60%) потребовалось увеличение суточной дозы кората до 20 мг для достижения целевых уровней липидов. В последующие 2 мес. происходило дальнейшее снижение содержания ОХ на 25,1%, ХС ЛПНП – на 35,0%, ХС ЛПОНП – на 25,6%, ТГ – на 25%. КА уменьшился на 43,2%, а уровень ХС ЛПВП увеличился на 13%.

Имеет место прямая зависимость между уровнем ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови и смертностью от ИБС и частотой острых коронарных событий. Поэтому основной целью гиполипидемической терапии является снижение именно ХС ЛПНП. По данным исследования, под влиянием кората содержание ХС ЛПНП к концу 3 мес. снизилось на 35%. Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 27 больных (90%). У 2 человек (6,0%) целевой уровень ХС ЛПНП не был достигнут, но произошло его снижение более чем на 10% от исходного. У одного больного (3,3%) содержание ХС ЛПНП уменьшилось менее чем на 10% от исходного.

Аторвастатин является одним из самых эффективных синтетических ингибиторов

ГМГКоА редуктазы. Это единственное средство среди других статинов, которое показало высокую эффективность в крайне широком диапазоне дозировок – от 5 до 80 мг/сут [12]. По результатам клинических исследований выявлено, что при применении аторвастатина в суточной дозе 10–80 мг уровень ОХ снижался в среднем на 46%, ХС ЛПНП – до 61%, а ТГ на 23–45%.

Данные о применении дженерика аторвастатина в небольших дозах (10–20 мг) сопоставимы с результатами других исследований с использованием различных доз аторвастатина. Так, в исследовании ASCOT-LLA при лечении аторвастатином в дозе 10 мг/сут уровень ХС ЛПНП снизился на 35% [13]. В российском многоцентровом исследовании аторвастатин в суточной дозе 10 мг снизил содержание ОХ на 28–31%, ХС ЛПНП – на 38–45%; при суточной дозе 20 мг уровень ОХ уменьшился на 28–30%, ХС ЛПНП – на 39–43% [14].

Безопасность проводимой терапии коратом контролировалась как клинически (тщательный осмотр пациента при каждом визите с опросом на предмет появления новых жалоб и симптомов), так и лабораторными исследованиями (определение активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК, а также содержания креатинина, мочевины и мочевой кислоты).

Динамика некоторых биохимических показателей, позволяющих судить о переносимости и безопасности кората, приведена в табл. 2.

Как показывает табл. 2, в процессе лечения коратом не выявлено достоверных изменений содержания АСТ, АЛТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина по сравнению с исходными показателями. Через 3 мес. было отмечено умеренное, но статистически достоверное увеличение уровня КФК; оно не выходило за пределы нормальных значений. Учитывая небольшое количество наблюдений (n=30), динамика вышеуказанных показателей проанализирована у каждого больного. Бессимптомное увеличение АСТ в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы имело место у 1 больного, повышение содержания КФК на 10% от верхнего предела нормального значения выявлено в 1 наблюдении. Увеличения уровня мочевины и мочевой кислоты не зарегистрировано ни в 1 случае.

Переносимость препарата была хорошей. Отмечались следующие побочные явления: головные боли (1 больной), дискомфорт в эпигастрии (2 больных), нарушение засыпания

(1 больной). Все эти побочные эффекты носили умеренно выраженный характер и не потребовали отмены препарата. Из 30 больных никто не прекратил исследование из-за нежелательных эффектов кората.

Таким образом, корат обладает отчетливой гиполипидемической активностью и может применяться для коррекции нарушений липидного обмена у больных ИБС. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасен при длительном использовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маколкин, В.И. Нормализация обмена липидов: влияние на течение ишемической болезни сердца / В.И.Маколкин // Рус. мед. журн. — 2006. — Т.14, № 4. — С. 188—191.
2. Биляревский, С.Г. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов / С.Г. Биляревский // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 88—92.
3. Courville, K.A. Lipid-lowering therapy for elderly patients at risk for coronary events and stroke / K.A. Courville, C.S. Lowie, R.V. Milani // Am. Heart Hosp. J. — 2005. — Т.3 (4). — P. 256—262.
4. Шугурова, И.М. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / И.М. Шугурова // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 42—46.
5. Marchioni, R. Beneficial effects of statins / R. Marchioni, G.T. Investigators // The Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1582.
6. Семенова, Ю.Э. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией / Ю.Э.Семенова, Н.А. Дмитриева, А.А. Серажим // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — №3. — С. 24—28.
7. Задюченко, В.С. Место статинов в терапии ишемической болезни сердца // В.С.Задюченко, Г.Г. Шехян, А.А.Яльмов // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, №9. — С. 513—518.
8. Ивлева, А.Я. Эффективность липидкорректирующей терапии при использовании розувастатина / А.Я. Ивлева // Кардиология. — 2005. — № 6. — С. 71—80.
9. Аронов, Д.М. Эффективность и безопасность симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования) / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, Ю.П. Никитин и др. // Рус. мед. журн. — 2003. — № 11. — С. 1088—1092.
10. Friedwald, W. Estimation of the LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedwald, R. Levi, D. Fredrikson // Clin. Chem. — 1972. — V. 18. — P. 499—502.
11. Климов, А.М. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А.М. Климов, В.Д. Деев, Д.В. Шестов // Кардиология. — 1983. — № 10. — С. 82—83.
12. Малышев, П.П. Аторвастатин как препарат выбора при лечении выраженных нарушений липидного обмена / П.П. Малышев, В.И. Каминная, В.В. Кухарчук // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 20. — С. 1432—1435.
13. Sever, P.A. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P. Sever, B. Dahlot, N. Poulter et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1149—1158.
14. Кухарчук, В.В. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина / В.В. Кухарчук, А.И. Каминный от имени 5 исследовательских центров // Кардиология. — 2007. — № 10. — С. 51—53.