



Т.М. Соломенчук

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИБОРУ СТАТИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: стабільна стенокардія, симвастатин, аторвастатин, прогноз пацієнтів.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, симвастатин, аторвастатин, прогноз пациентов.

Key words: stable angina, simvastatin, atorvastatin, patients' prognosis.

Обстежені 894 хворих на стабільну стенокардію, у яких на фоні попереднього 3-місячного лікування симвастатином не досягнуто цільових рівнів ліпідів крові і/або клінічного покращення. На початку дослідження, через 1, 3 та 6 місяців прийому аторвастатину у крові пацієнтів визначали вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини, С-реактивного білка, рівні артеріального тиску, толерантність до фізнавантаження і частоту госпіталізацій з приводу гострого коронарного синдрому. За 6 місяців оптимізації статинотерапії в групі обстежених пацієнтів достовірно зменшився середній рівень загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини, збільшилась частка хворих з цільовими рівнями загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини та артеріального тиску, зменшилась питома вага хворих з підвищеним рівнем С-реактивного білка. На фоні лікування аторвастатином (20 мг на добу) потреба у щоденному вживанні нітратів тривалої дії знизилась з 37% до 15,9%, на 37,2% зросла частка хворих з I функціональним класом за рахунок зменшення числа пацієнтів з функціональним класом вищих ступенів, з 15,9% до 3,9% знизилась частота госпіталізацій з приводу гострого коронарного синдрому.

Обследованы 894 ранее леченных симвастатином больных стабильной стенокардией, у которых не достигнуты целевые уровни липидов крови и/или клиническое улучшение. В начале исследования и через 1, 3, 6 месяцев приема аторвастатина определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка, измеряли артериальное давление, толерантность к физнагрузке и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома. За 6 месяцев оптимизации статинотерапии в группе обследованных пациентов достоверно уменьшился средний уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности и артериального давления, уменьшилась доля пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка. На фоне лечения аторвастатином (20 мг на сутки) потребность в ежедневном приеме нитратов длительного действия снизилась с 37% до 15,9%, на 37,2% возрос удельный вес больных с I функциональным классом за счет уменьшения количества пациентов с более высоким функциональным классом, с 15,9% до 3,9% снизилась частота госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома.

894 patients with stable angina that didn't reach target blood lipid levels and/or clinical improvement during 3 month management with simvastatin were observed. On admission, after 1, 3 and 6 months of atorvastatin administration total cholesterol (TC), low density lipoproteins (LDL), C-reactive protein (CRP) levels, blood pressure (BP), tolerance to physical activity and hospitalization incidence caused by acute coronary syndrome (ACS) were assessed. Following 6 months of the statin therapy optimization in observed group of patients showed reliable: decrease of TC and LDL levels (accordingly, from $6,46 \pm 0,04$ and $4,11 \pm 0,04$ mmol/l to $4,74 \pm 0,05$ і $3,00 \pm 0,03$ mmol/l), increase of patients' percentage with target levels of TC and LDL (from 8,1 to 54,5%) and BP (from 45,9% to 87,9%), decrease of patients quota with increased CRP levels (from 12,3% to 2,6%). On the background of atorvastatin treatment (20 mg daily) need in everyday usage of prolonged action nitrates declined from 37% to 15,9%, patients' quota with I functional class (FC) increased on 37,2% due to decline of the patients' quota with higher FC degrees, admission incidence decreased from 15,9% to 3,9% caused by acute coronary syndrome.

Сучасна концепція фармакотерапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), осіб дуже високого кардіоваскулярного ризику [6], ґрунтується на стратегії запобігання прогресуванню атерогенезу і тромбоутворення, виникнення загрозливих серцево-судинних ускладнень і зростання тривалості життя. Поряд з антиагрегантами, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і бета-адреноблокаторами доведена здатність покращувати прогноз хворих з ІХС мають статини. Висока прогностично значуща ефективність цих лікарських засобів (ЛЗ) пов'язана як з гіполіпідемічними ефектами, так і з іншими механізмами розвитку і дестабілізації ІХС: нормалізацією функції ендотелію, протизапальною та антиоксидантною дією, гальмуванням неліпідних механізмів атерогенезу тощо. У пацієнтів з ІХС статини є обов'язковою складовою фармакотерапії, незалежно від вихідного рівня ліпідів крові. Доведено незаперечну користь цих ЛЗ у зниженні кардіоваскулярного ризику навіть у хворих з їх цільовими і нижчими рівнями [10].

Лідером серед статинів, використовуваних для покращення прогнозу та збільшення тривалості життя хворих на ІХС,

нині є аторвастатин, якому властива потужна гіполіпідемічна дія, здатність гальмувати та викликати зворотний розвиток атеросклерозу, ефективно та безпечно знижувати серцево-судинний ризик при різних формах ІХС у найкоротші терміни й при найменших економічних витратах [4].

МЕТА РОБОТИ

Покращити прогноз хворих на стабільну стенокардію шляхом їх переводу з симвастатину на міліграм-еквівалентні дози аторвастатину.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучені 894 хворих на стабільну стенокардію, віком 34–79 років (середній вік – $60,9 \pm 0,42$), які перебували під спостереженням 158 дільничних терапевтів, сімейних лікарів і кардіологів міських поліклінік Києва, Харкова, Дніпропетровська, Одеси, Запоріжжя, Донецька, Луганська, Львова, Івано-Франківська та Сімферополя. Серед них 452 чоловіка (50,6%) і 442 жінки (49,4%). Діагноз стабільної стенокардії та важкість її перебігу (функціональний клас (ФК)) встановлювали



відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2006) [10].

У складі фармакотерапії ІХС протягом не менше 3 попередніх місяців пацієнти приймали симвастатин (89,7% осіб – по 40 мг/добу), але не досягли цільових рівнів ліпідів крові чи клінічного покращення. З метою підвищення ефективності лікування замість симвастатину їм призначали міліграм-еквівалентні дози аторвастатину (73,7% осіб – по 20 мг на добу).

На початку дослідження, а також через 1, 3 та 6 місяців прийому аторвастатину у пацієнтів натще визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), С-реактивного білка (СРБ) «СРБ-латекс-тестом», відстежували динаміку рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ), зміни клінічного перебігу стенокардії та антиангінальної фармакотерапії, частоту госпіталізацій хворих з ГКС.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартних методів описової і варіаційної статистики на основі прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Достовірність різниці між групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на не менш ніж 3-місячний прийом симвастатину, лише у 2,9% залучених пацієнтів на початку дослідження рівні основних показників ліпідного обміну (ЗХС і ХС ЛПНГ) перебували в межах цільових значень (ХС ЛПНГ <1,8 ммоль/л) [6]. Середній вміст ЗХС у сироватці крові становив $6,46 \pm 0,04$ ммоль/л, ХС ЛПНГ – $4,11 \pm 0,04$ ммоль/л. Зміна на міліграм еквівалентні дози аторвастатину (20 мг на добу) супроводжувалась достовірним зниженням рівнів цих показників у хворих уже через 1 місяць лікування. Зокрема, середній вміст ЗХС і ХС ЛПНГ в сироватці крові зменшився до $5,74 \pm 0,03$ та $3,64 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$) відповідно, через 3 місяці – до $5,06 \pm 0,03$ і $3,19 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), через 6 місяців від початку дослідження – на 35% (до $4,74 \pm 0,05$ і $3,00 \pm 0,03$ ммоль/л, ($p < 0,001$)). Частка пацієнтів, у яких вдалось досягти цільових рівнів показників ліпідного спектра крові, за 6 місяців зростає у 18 разів: з 2,9% до 54,5%, $p < 0,05$ (табл. 1). Отримані результати узгоджуються з даними інших подібних досліджень [3,5] і підтверджують, що аторвастатин у будь-якій дозволений до використання дозі, в тому числі 20 мг на добу, є ефективним гіполіпемічним засобом і сприяє вираженішому зниженню рівня атерогенних

фракцій ХС ЛПНГ, ніж міліграмеквівалентні дози симва-, права-, лова- та флювастатину.

Водночас протягом півроку спостереження питома вага хворих з підвищеним рівнем СРБ (≥ 6 мг/л) на фоні прийому аторвастатину істотно зменшилась: через 1 місяць – на 28% (з 12,3% до 9,6%), через 3 місяці – у 2,5 рази, порівняно з початковою поширеністю, $p < 0,05$ (до 4,9%), через півроку – майже у 5 разів, $p < 0,05$ (до 2,6%). Середні значення СРБ в групі хворих з його підвищеним рівнем також достовірно знизилось: з $8,66 \pm 0,34$ мг/л на старті дослідження до $6,26 \pm 0,26$ мг/л через 6 місяців ($p < 0,05$). Епідеміологічні дані свідчать про тісний зв'язок між запальним маркером СРБ і розвитком серцево-судинних ускладнень у хворих високого ризику, в тому числі, зі стенокардією напруження. Порівняно з іншими статинами, аторвастатину притаманна значно вираженіша протизапальна активність – здатність ефективно знижувати вміст у крові СРБ у пацієнтів з різними клінічними формами ІХС.

Проаналізовано також динаміку середніх рівнів АТ після зміни статину, хоча протягом 6 місяців спостереження суттєвих змін в антигіпертензивній фармакотерапії хворих з супутньою АГ не відбулось. Середньогруповий рівень систолічного АТ на фоні лікування аторвастатином достовірно знизився на 15%, діастолічного АТ – на 11%. При цьому майже вдвічі зростає питома вага осіб з цільовими значеннями АТ: з 45,9% на початку до 87,9% наприкінці дослідження ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують здатність аторвастатину покращувати контроль АТ у хворих на АГ [8,9].

Отже, у пацієнтів, які не відповіли на лікування симвастатином (40 мг на добу), призначення аторвастатину (20 мг на добу) призводить до швидкого достовірного поліпшення ліпідного обміну, зменшення активності системного запалення і кращого контролю АТ. Зазначені ефекти є результатом насамперед відновлення функціонального стану ендотелію, відповідального за регуляцію тонуусу артерій, гемостазу, місцевого запалення тощо [3,11]. Це зумовлює здатність аторвастатину покращувати перебіг ІХС, починаючи вже з перших тижнів прийому [1]. Клінічно це виявляється зниженням потреби хворих у додатковому використанні симптоматичних антиангінальних лікарських засобів. Питома вага пацієнтів, які потребували щоденного вживання нітратів тривалої дії (переважно ізосорбід ди- або мононітрат) в дозі понад 20 мг на добу, зменшилась більш ніж вдвічі: з 37% на початку дослідження до 15,9% до кінця періоду спостереження, $p < 0,05$. Втричі меншою стала частка пацієнтів, які були

Таблиця 1

Динаміка середніх значень показників ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПНГ) та частки пацієнтів з їх цільовими рівнями на початку дослідження та через 1, 3 і 6 місяців спостереження

Показники	Одиниці виміру	На початку дослідження	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
ЗХС	ммоль/л	$6,46 \pm 0,04$	$5,74 \pm 0,03\#$	$5,06 \pm 0,03\#$	$4,74 \pm 0,05\#$
ХС ЛПНГ	ммоль/л	$4,11 \pm 0,04$	$3,64 \pm 0,04\#$	$3,19 \pm 0,03\#$	$3,00 \pm 0,03\#$
Кількість хворих з цільовими рівнями ЗХС і ХС ЛПНГ	абс. кількість	72	128	301	487
	%	8,1	14,3*	33,7*	54,5*

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці, порівняно з попереднім періодом; # – $p < 0,001$ – достовірність різниці, порівняно з попереднім періодом.



змушені приймати довгодіючі нітрати в дозі більше 40 мг на добу, $p < 0,05$. На фоні оптимізації статинотерапії більш ніж вдвічі (з 35,2% до 16,3%, $p < 0,05$) знизилась частота прийому нітратів короткої дії.

При цьому у кожного другого-третього пацієнта констатовано зменшення ФК стенокардії. Зокрема, питома вага хворих з I ФК зросла на 37,2% за рахунок зменшення числа пацієнтів з ФК вищих ступенів. При цьому частка хворих з важкою стенокардією (III ФК) зменшилась втричі: з 16,8% до 5,2%, $p < 0,05$ (рис. 1). Здатність аторвастатину вже з перших тижнів і місяців підвищувати коронарний резерв і толерантність до фізичного навантаження у хворих на стабільну стенокардію II і III ФК доведено і в інших дослідженнях [2].

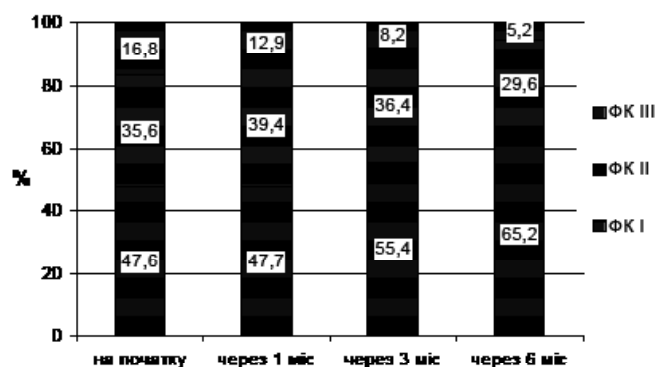


Рис. 1. Розподіл хворих за ФК стабільної стенокардії (I, II, III ФК) на початку дослідження та через 1, 3 та 6 місяців спостереження.

При аналізі частоти госпіталізацій з приводу розвитку ГКС протягом 6 місяців спостереження виявлено її поступове зниження: з 15,9% на початку дослідження (тобто після 3-місячного вживання симвастатину) до 10,9 та 3,9% ($p < 0,05$) через 3 та 6 місяців прийому аторвастатину відповідно. Це свідчить про прогностично сприятливий вплив аторвастатину порівняно з симвастатином. Аналіз результатів відомих досліджень статинів засвідчив суттєві переваги саме аторвастатину щодо покращення прогнозу пацієнтів з ІХС, порівняно з іншими ЛЗ цієї групи. Якщо на фоні застосування симвастатину (4S) ризик серцево-судинних ускладнень зменшується на 37%, правастатину (LIPID) – на 23%, то при використанні аторвастатину (GREACE) – на 54%. У дослідженні, проведеному у відомій клініці Mayo Clinic, також доведено переваги аторвастатину над симвастатином у запобіганні достовірно більшій кількості кардіоваскулярних подій [7].

ВИСНОВКИ

За неефективності симвастатину (40 мг/добу) призначення хворим на стабільну стенокардію в комплексі фармакотерапії міліграм-еквівалентних доз аторвастатину (20 мг на добу) суттєво покращує стан їх ліпідного обміну, знижує

активність системного запалення та поліпшує контроль АТ. Протягом 6 місяців оптимізації статинотерапії достовірно збільшується частка пацієнтів з цільовими рівнями основних показників ліпідного спектру крові (з 2,9% до 54,5%) та АТ (з 45,9% до 87,9%), зменшується питома вага хворих з підвищеним рівнем СРБ (з 12,3% до 2,6%). Як наслідок, покращується клінічний перебіг стенокардії, що дозволяє зменшити потребу пацієнтів у нітратах, збільшити толерантність до фізичного навантаження та поліпшити їх прогноз шляхом істотного зниження ризику загострення ІХС і частоти госпіталізації з приводу ГКС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Власенко М.А. Потенциал аторвастатина при вторичной профилактике у больных артериальной гипертензией / Власенко М.А., Кочуев Г.И. // CONSILIUM MEDICUM Ukraina. – 2007. – №1 (приложение). – С. 12–14.
2. Галенко А.С. Применение аторвастатина в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II и III функциональных классов и его влияние на функциональное состояние эндотелия / Галенко А.С., Шуленко С.Н. // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – №9. – С. 19–27.
3. Сусеков А.В. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть 1. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ишемической болезнью сердца и дислипидемией / Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. // Кардиология. – 2006. – №3. – С. 4–10.
4. Сусеков А.В. Аторвастатин: от контролируемых исследований до повседневной практики / Сусеков А.В. // Здоров'я України. – 2009. – №10 (1). – С. 16–17.
5. Шальнова С.А. Использование аторвастатина и симвастатина в клинической практике у пациентов высокого риска / Шальнова С.А., Деев А.Д. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (1). – С. 63–67.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / Perk J, Baker G, Ohlke H et al. European Heart Journal. – doi:10.1093/eurheartj/ehs092
7. Jacobson T.A. A comparison of cardiovascular event rates in managed care patients without prior cardiovascular disease newly initiated on atorvastatin or simvastatin / Jacobson T.A., Wertz D.A., Hoy T. et al. // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83 (12). – P. 1316–1325.
8. Sever P.S. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of antihypertensive and lipid lowering therapy (Abstract 730) / Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.P., Wedel H. // Circulation. – 2005. – Vol. 112 (17). – P. 134.
9. Strazzullo P. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials / Strazzullo P., Kerry S. M., Barbato A. et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49 (4). – P. 792–798.
10. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
11. Wolfrum S. Endothelium-dependent effects of statins / Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23 (5). – P. 729–736.

Відомості про автора:

Соломенчук Т.М., д. мед. н., професор каф. сімейної медицини ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Соломенчук Тетяна Миколаївна. 79049, м. Львів, вул. Скрипника, 5, кв. 26. E-mail: tanya_ua@mail.ru

Поступила в редакцію 11.06.2012 г.