

Состояние липидного профиля пациентов с гиперлипидемией на фоне терапии статинами и комбинированной терапии

Маль Г. С., Смахтина А. М.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Курск, Россия.

Цель — оценить изменения липидного профиля у больных с гиперлипидемией на фоне терапии статинами и комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом.

Материал и методы. Был проанализирован липидный профиль 120 человек в возрасте от 45 до 65 лет с первичной изолированной и сочетанной дислипидемиями с очень высоким сердечно-сосудистым риском, находящихся на стационарном лечении в ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Первичная гиперлипидемия выявлялась по лабораторным и морфометрическим показателям. В процессе изучения анамнеза и формирования выборки лица с вторичными нарушениями обмена липидов исключались из исследования. У всех пациентов исследуемой группы был верифицирован I–II функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения. Каждому пациенту были даны рекомендации по соблюдению гиполипидемической диеты, в течение 8-ми недель проводилась терапия розувастатином; при недостижении целевых показателей липопротеинов низкой плотности к статину добавляли эзетимиб.

Результаты. На фоне 8-ми недельной терапии розувастатином в дозировке 10 мг/сут у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), а также изолированной или сочетанной гиперлипидемией были выявлены следующие статистически значимые изменения в липидном профиле: снижение общего холестерина на 30,8% и 28%, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 40% и 31%, атерогенного индекса на 42% и 43%, на фоне повышения холестерина липопротеидов высокой плотности на 9,9% и 11% соответственно. Но к 8-й неделе монотерапии статином 35% пациентов не достигли целевого уровня ЛПНП и были переведены на комбинированную терапию с добавлением 10 мг/сут эзетимиба, которая обеспечила дополнительное снижение показателей липидного профиля.

Заключение. Комбинация розувастатин+эзетимиб обладает высокой эффективностью и может быть использована для коррекции липидных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, эзетимиб, ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маль Галина Сергеевна*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

Смахтина Ангелина Михайловна, лаборант НИИ Экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Маль Г. С., Смахтина А. М. Состояние липидного профиля пациентов с гиперлипидемией на фоне терапии статинами и комбинированной терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10 (33): 20–26. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-20-26

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7-960-676-1698. E-mail: mgalina.2013@mail.ru



Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 02.09.2021

Принята: 23.12.2021

The state of the lipid profile in patients with hyperlipidemia during statin and combination therapy

Mal G. S., Smakhtina A. M.

Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

Abstract

Objective. To assess the dynamics of lipid parameters in patients with hyperlipidemia during statin and combination therapy with rosuvastatin and ezetimibe.

Materials and methods. The lipid profiles of 120 patients aged from 45 to 65 years with primary isolated and combined dyslipidemia with very high cardiovascular risk who admitted to Kursk City Clinical Emergency Hospital. Primary hyperlipidemia and diagnosed with laboratory and morphometric parameters were analyzed. Patients with secondary hyperlipidemia according to their history were excluded from the study. All the patients from study group were diagnosed with I-II functional class of angina pectoris. Each patient was advised to follow hypolipidemic diet and prescribed with rosuvastatin for 8 weeks; in case when target parameters were not achieved, the ezetimibe was added to therapy.

Results. During the 8-week treatment with 10 rosuvastatin of patients with coronary heart disease (CHD) and isolated or combined hyperlipidemia the following statistically significant changes of lipid profile were detected: the decrease of total cholesterol from 30,8% to 28%, low-density lipoproteins (LDL) from 40% to 31%, atherogenic index from 42% to 43% and the increase of high-density lipoproteins (HDL) from 9,9% to 11%, respectively. At the 8 week of statin monotherapy, 35% of patients did not achieve target levels of LDL cholesterol and were prescribed with combined therapy with the addition of 10 ezetimibe in order to decrease the level of lipids.

Conclusion. The combination of rosuvastatin+ezetimibe showed high effectiveness and can be recommended for the correction of lipid disturbances in patients with high or very high cardiovascular risk.

Keywords: hyperlipidemia, statins, ezetimibe, coronary heart disease, hypolipidemic therapy.

INFORMATION ABOUT AUTORS

Galina S. Mal, MD, doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology of Kursk State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

Angelina M. Smakhtina, laboratory assistant of the Research Institute of Experimental Medicine of Kursk State Medical University of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

FOR CITATION

Mal G. S., Smakhtina A. M. The state of the lipid profile in patients with hyperlipidemia during statin and combination therapy. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022. 10 (33): 20–26. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-20-26

Conflict of interest: none declared.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АИ — атерогенный индекс

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ГЛП — гиперлипидемия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

СД 2 — сахарный диабет 2 типа

ТГ — триглицериды

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССР — сердечно-сосудистый риск

ФК — функциональный класс

ХС — холестерин

ХС не ЛПВП — ХС, не связанный с ЛПВП

ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первые позиции в структуре причин смертности и нетрудоспособности взрослого населения в странах всего мира. Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ССЗ из-за широкого распространения модифицируемых факторов риска: курение, алкоголь, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), гиподинамия и другие [5]. Ведущим звеном патогенеза в развитии и прогрессировании ССЗ, в особенности ишемической болезни сердца (ИБС), ставшей лидером в структуре ССЗ, является атеросклероз коронарных артерий, в основе которого лежит нарушение липидного обмена [2,4].

Общеизвестно, что гиполипидемическая терапия значительно уменьшает вероятность развития коронарной смерти, инфаркта миокарда, внезапной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения. Из лекарственных препаратов на данном этапе активно используются статины — ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — ключевого фермента биосинтеза холестерина (ХС). Так, анаболизм холестерина снижается, компенсаторно повышается число рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), ускоряя тем самым их метаболизм, что увеличивает количество антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, статины уменьшают уровень атерогенных фракций, а увеличивают показатели антиатерогенных фракций липидного спектра крови. Наибольшей биологической активностью из группы ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы обладает статин IV поколения — розувастатин [4].

При недостаточной эффективности высоких доз статинов клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена предусматривают добавление эзетимиба.

Цель исследования — оценка изменений липидного профиля у больных ИБС с первичной атерогенной дислипидемией на фоне монотерапии розувастатином и комбинированной терапии статина с эзетимибом.

Материалы и методы

В исследование были включены 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения с верифицированными первичными атерогенными гиперлипидемиями (ГЛП) (сочетанными и изолированными), относящимися к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Контрольную группу составили 29 чело-

век. До начала терапии, через 4, 8, 24 и 48 недель после начала фармакологического вмешательства проводилось лабораторное и инструментальное обследование, которое включало: сбор анамнеза с помощью анкеты по изучению ССЗ, разработанной кафедрой биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; антропометрию; биохимическое исследование крови (липидный профиль: общий ХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ), ХС, не связанный с ЛПВП (ХС не ЛПВП), атерогенный индекс (АИ), креатинин, мочевины, трансаминазы: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрию для определения функционального класса (ФК) ИБС и толерантности к физической нагрузке.

Основную группу составили больные мужского пола в возрастном диапазоне от 45 до 65 лет, страдающие ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-II ФК с установленным очень высоким сердечно-сосудистым риском (уровень ХС > 5,5), у которых отсутствовали состояния, являющиеся противопоказаниями к использованию розувастатина и эзетимиба. Пациенты не принимали ранее статины или прервали лечение ими. Все больные, принявшие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, отвечающие следующим критериям: побочные эффекты от оказываемого лечения: уровень АЛТ и АСТ, превышающий в 2 раза верхнюю границу нормы, показатель креатинина больше 300 мкмоль/л, миопатии, увеличение креатинфосфокиназы в 5 раз больше верхнего предела нормы, отказ пациента от участия в исследовании, тяжелая сопутствующая патология.

Исследование проводилось на базе ОБУЗ «Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи» с 2019 по 2020 гг. (доковидный период). Всем лицам, согласившимся на участие в исследовании, были даны диетические рекомендации, направленные на уменьшение калорийности и содержания жира в потребляемой пище. Режим гиполипидемической диетотерапии использовался как самостоятельный способ коррекции ГЛП в контрольной группе, в остальных — совместно с приемом лекарственных препаратов. На всех последующих этапах исследования с целью контроля соблюдения диеты проводился опрос.

Фармакологическое вмешательство начиналось с использования розувастатина в дозе 10 мг/день,

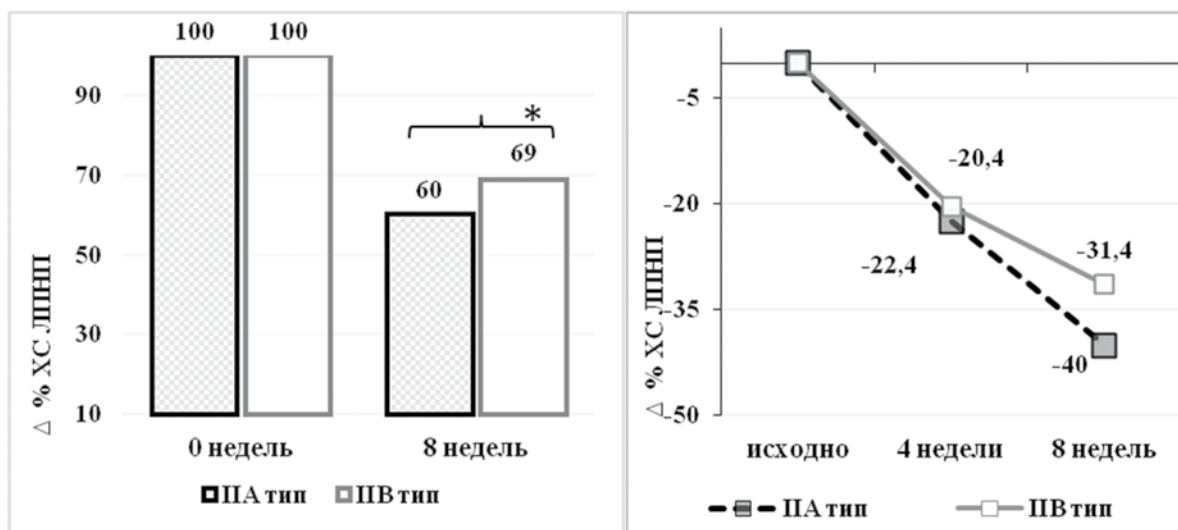


Рис. 1. Динамика уровня ХС ЛПНП к 8-й неделе монотерапии розувастатином (10 мг/сут) у пациентов с ИБС, осложненной атерогенными ГЛП

Примечание. * – различия достоверны при $p < 0,05$.

установленной на основании рекомендаций, указанных в инструкции по применению лекарственного средства [6]. Если целевой уровень ХС ЛПНП (1,8) не достигался к 8-й неделе исследования, к розувастатину добавлялся эзетимиб в дозировке 10 мг/сут.

Результаты

По результатам инструментального обследования верифицировался диагноз ИБС и I–II ФК стабильной стенокардии. Было установлено наличие у 70,3% пациентов (64 человека) в исследуемых группах и 72,4% лиц (21 больной) в контрольной группе сопутствующих заболеваний в фазе ремиссии, не индуцирующих развитие вторичной ГЛП и не требующих дополнительной фармакологической коррекции. В ходе изучения анамнестических данных было выявлено, что курит 65,8% (79 больных), ведут малоактивный образ жизни — 58,3% (70 пациентов).

Монотерапия розувастатином в дозе 10 мг/сут на протяжении 8-ми недель позволила достичь статистически значимых изменений показателей липопротеидного спектра крови пациентов с ИБС, осложненной изолированной ГЛП: уровень ХС снизился на 30,8%, ХС ЛПНП — на 40%, ХС не связанный ЛПВП — на 36%, АИ — на 42%, уровень ХС ЛПВП увеличился на 9,9%, что свидетельствует об эффективности статина IV поколения в лечении изолированной ГЛП у пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК I–II (рис. 1). В отношении триглицеридов не удалось достичь статистически значимого снижения.

У пациентов с сочетанной дислипидемией на фоне 8-ми недельной терапии розувастатином отмечались следующие изменения липидного обмена: уменьшение уровня ХС на 28%, ХС ЛПНП на 31%, ХС не ЛПВП на 37%, ТГ на 8%, АИ на 43% и увеличение ХС ЛПВП на 11%. Полученные данные имеют статистическую значимость, что представлено в таблице 1.

Несмотря на высокую эффективность розувастатина к 8-й неделе применения статина IV поколения (10 мг/сут) у 35% больных не удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП, используемого в качестве маркера эффективности проводимого гиполлипидемического лечения, что послужило основанием для начала с 8-й недели наблюдения проведения комбинированной терапии с добавлением к розувастатину эзетимиба (10 мг/сут).

К 48 неделе у пациентов с изолированной ГЛП, принимающих комбинацию розувастатин+эзетимиб, было выявлено дополнительное снижение показателей ХС на 20%, ХС ЛПНП на 24%, ХС не ЛПВП на 27%, АИ на 30% и увеличение уровня ХС ЛПВП на 4,6%, что можно увидеть в таблице 2. Уменьшение концентрации триацилглицеридов составило 6,6%, что не достигло уровня статистической значимости.

У пациентов с ИБС, осложненной сочетанной ГЛП, к 48 неделе липидснижающей терапии с использованием подхода двойного ингибирования, ХС показал, что удалось добиться снижения уровня ХС на 14,5%, ТГ на 11,2%, ХС ЛПНП на 21,5% и недостоверного повышения показателя ХС ЛПВП на 4,5%. Из-за изменений в транспортной системе

Динамика изменений липидных фракций у пациентов с ИБС, осложненной сочетанной дислипидемией, на фоне монотерапии розувастатином (10 мг/сут) в течение 8-ми недель

Контрольные временные точки терапии	N	Показатели липидного обмена,		Процент снижения показателей липидного обмена от базального уровня	p-уровень для критерия Вилкоксона
		Медиана	Интерквартильный размах		
Общий ХС					<0,001*
0 неделя	46	6,10	5,90–6,45		
4-я неделя	46	5,33	4,36–5,57	– 11,62	<0,001
8-я неделя	46	4,38	3,75–4,60	– 28,19	<0,001
ХС ЛПНП					<0,001*
0 неделя	46	4,27	3,95–4,60		
4-я неделя	46	3,40	2,41–3,59	– 20,37	<0,001
8-я неделя	46	2,93	1,99–3,49	– 31,38	<0,001
ХС ЛПВП					0,037
0 неделя	46	1,01	0,93–1,10		
4-я неделя	46	1,06	1,00–1,17	4,95	0,063
8-я неделя	46	1,12	1,10–1,20	10,89	0,026
Триглицериды					0,05
0 неделя	46	1,84	1,78–1,91		
4-я неделя	46	1,77	1,71–1,82	– 3,80	0,063
8-я неделя	46	1,70	1,60–1,77	– 7,61	0,042
ХС не ЛПВП					<0,001*
0 неделя	46	5,10	4,70–5,44		
4-я неделя	46	4,17	3,21–4,24	– 18,24	0,025
8-я неделя	46	3,21	2,45–3,39	– 37,06	0,022
Атерогенный индекс					<0,001*
0 неделя	46	5,09	4,54–5,76		
4-я неделя	46	3,96	2,63–3,81	– 21,11	0,040
8-я неделя	46	2,91	1,85–3,54	– 42,83	0,031

Примечание. * – Различия достоверны при $p < 0,05$.

липидов произошло снижение уровня АИ на 35,3% и ХС не ЛПВП на 22,7%.

Интересным было оценить изменение уровня ХС в сравнении с исходным значением к концу исследования на фоне приема комбинации розувастатин+эзетимиб у пациентов с сочетанной и изолированной первичной дислипидемией. Эффективность комбинированной терапии оказалась выше на 5,6% по уровню ХС в группе пациентов с изолированной дислипидемией, что представлено на рисунке 2.

Обсуждение

Эзетимиб — гиполипидемический препарат, ингибирующий кишечную абсорбцию холестерина, хорошо изученный в отечественных и зарубежных исследованиях, показавших его безопасность, эффективность и хорошую переносимость [3]. Эзетимиб взаимодействует с белком NPC1L1 — трансмембранным переносчиком холестерина, что ингибирует всасывание ХС, поступивших с пищей, в кишечнике

и из желчных кислот, не влияя при этом на всасывание других жирорастворимых веществ. В ответ на снижение количества ХС, поступающих в печень, активируются рецепторы ХС ЛПНП на гепатоцитах, что увеличивает их клиренс из крови [5]. На протяжении десятилетий эзетимиб рассматривался как альтернатива статинам при их непереносимости. Затем его одобрили как дополнение к терапии статинами при недостижении целевых уровней липидных фракций [1].

Литературные данные позволяют судить об эффективности использования статина (преимущественно симвастатина) и ингибитора NPC1L1 (ENHANCE, SEAS, SHARP, IMPROVE-IT) [3]. Путем воздействия на два механизма — синтез в печени и всасывание в кишечнике, определяющих концентрацию холестерина в крови достигается дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП, ответственных за развитие и прогрессирование атеросклероза, на 18–25% [1,3]. Но исследования, посвященные длительному мониторингованию

Таблица 2

Изменение показателей липидного обмена к 48 неделе комбинированной терапии у пациентов, страдающих ИБС с изолированной гиперлипидемией

Контрольные временные точки терапии	N	Показатели липидного обмена,		Процент снижения показателей липидного обмена от базального уровня	p-уровень для критерия Вилкоксона
		Медиана	Интерквартильный размах		
Общий ХС					0,019*
8-я неделя	10	5,76	5,33–6,10		
24-я неделя	10	5,1	4,89–5,34	-11,45	0,005
48-я неделя	10	4,60	3,90–4,86	-20,13	0,003
ХС ЛПНП					0,022*
8-я неделя	10	3,96	3,22–4,10		
24-я неделя	10	3,57	3,06–3,85	-9,85	0,004
48-я неделя	10	3,01	2,93–3,45	-23,98	0,004
ХС ЛПВП					0,449*
8-я неделя	10	1,09	1,06–1,20		
24-я неделя	10	1,12	1,10–1,22	2,75	0,241
48-я неделя	10	1,14	1,10–1,24	4,58	0,018
Триглицериды					0,549*
8-я неделя	10	1,53	1,30–1,59		
24-я неделя	10	1,43	1,21–1,60	-6,54	0,100
48-я неделя	10	1,42	1,17–1,59	-6,58	0,647
ХС не ЛПВП					0,022*
8-я неделя	10	4,51	4,05–4,89		
24-я неделя	10	3,90	3,75–4,10	-13,52	0,002
48-я неделя	10	3,29	2,98–3,49	-27,05	0,003
Атерогенный индекс					0,009*
8-я неделя	10	4,18	3,85–4,50		
24-я неделя	10	3,41	3,18–3,76	-18,42	0,031
48-я неделя	10	2,92	1,48–2,21	-30,14	0,012

Примечание. * – Различия достоверны при $p < 0,05$.

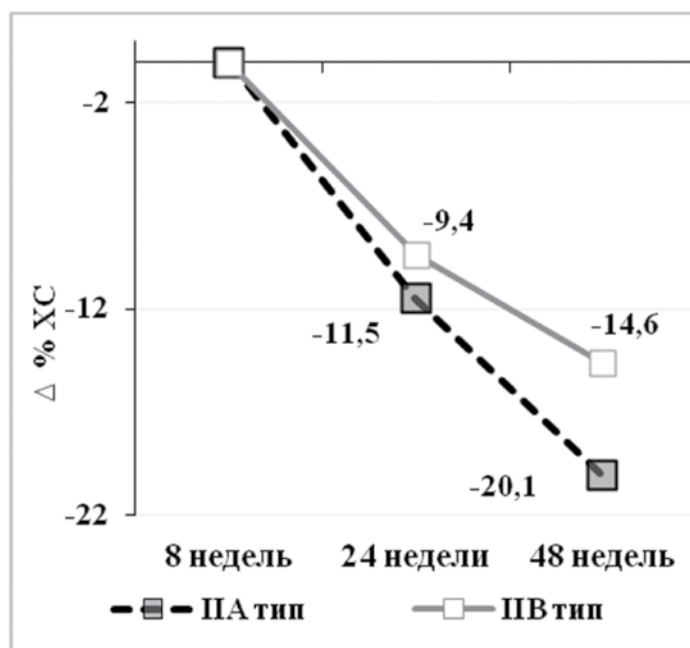


Рис. 2. Динамика концентрации ХС не ЛПВП к 48 неделе комбинированной терапии у пациентов, страдающих ИБС с атерогенными ГЛП

(в течение года) липидного профиля пациентов, находящихся на комбинированной терапии розувастатин+ezetимиб, немногочисленны, что подчеркивает необходимость изучения различных комбинаций статинов с эзетимибом с целью выявления наиболее эффективной.

В нашем исследовании представлены результаты применения комбинации розувастатин+ezetимиб у пациентов с изолированной и сочетанной дислипидемией, указывающие на более выраженное гиполипидемическое действие препаратов в группе пациентов с изолированной ГЛП.

Литература / References

1. Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.V. Ezetimibe and rosuvastatin oral fixed-dose combination: ease of use, safety and efficacy. Medical Council. 2019; 16: 21–26. Russian [Алексеева И. А., Колмакова Т. Е., Ежов М. В. Фиксированная комбинация «розувастатин+ezetимиб» — удобство, безопасность и эффективность. Медицинский совет. 2019; 16: 21–26]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26
2. Blackburn H. Invited Commentary: 30-Year Perspective on the Seven Countries Study. Am J Epidemiol. 2017; 185 (11): 1143–1147. doi: 10.1093/aje/kwx071
3. Kobalava J.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S. et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. Cardiology. 2019; 59 (5S): 47–56. Russian [Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С., Галявич А. С. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение совета экспертов. Кардиология. 2019; 59 (5S): 47–56]. doi: 10.18087/cardio.n581
4. Kononov S. I., Mal G. S., Ukolova L. A. Study of interrelations in the maladaptive process in lipid transport system in patients with coronary artery disease. Kursk scientific and practical

Заключение

Добавление эзетимиба в терапию атерогенных гиперлипидемий у пациентов с ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК I–II в случае недостаточной эффективности статинов в отношении целевого уровня ЛПНП привело к нормализации липидного спектра крови, что расширяет возможности первичной и вторичной профилактики прогрессирования атеросклероза у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- bulletin «Man and his health». 2017; 2: 29–25. Russian [Кононов С. И., Маль Г. С., Уколова Л. А. Изучение взаимосвязей дезадаптивного процесса в липид-транспортной системе у пациентов с ишемической болезнью сердца. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017; 2: 29–25]. doi: 10.21626/vestnik/2017-2/05
5. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiology (EAC) / National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA, Russia) for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis (2020). Eurasian Journal of Cardiology. 2020; 2: 6–29. Russian [Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020; 2: 6–29]. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
6. Register of Medicines of Russia (RLS). Encyclopedia of Medicines 2021 Issue 29. Russian [Регистр лекарственных средств России (РЛС)]. Энциклопедия лекарств. 2021 Выпуск 29. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3234.htm (10 July 2021).