

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА С УБИХИНОНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*С.Н. Малахова, Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, Л.В. Порага*

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дислипидемии, аторвастатин, убихинон.

Применение гиполипидемических препаратов сегодня является обязательным компонентом лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4, 5, 7, 8]. Препараты выбора — статины, обладающие выраженным гиполипидемическим действием [1, 4, 7, 8, 13]. Однако в последнее время в применении статинов возник ряд проблем. Существующие доказательные руководства [14, 17], в отличие от предложенных ранее, регламентируют достижение целевых уровней не только общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и не-ХС ЛПВП.

Фармацевтический рынок Украины располагает симвастатином, аторвастатином, розувастатином и ловастатином, которые обладают различной активностью в отношении отдельных фракций липидов [16—18]. Однако вопрос назначения того или иного статина в зависимости от изменений показателей липидного спектра крови остается открытым.

На сегодняшний день регламентируется длительная статинотерапия с титрованием дозы препарата. В тех случаях, когда невозможно достичь целевых уровней липидов, предлагается комбинировать статин с другим липидснижающим средством, в первую очередь фибратом [8, 14, 17]. Давая подобные рекомендации, авторы исходят из того, что статины и фибраты имеют разные механизмы действия и воздействуют преимущественно на разные фракции липидов. Основными требованиями к комбинированной гиполипидемической терапии являются эффективная коррекция дислипидемии, возможность избежать назначения высоких доз статина и снизить стоимость лечения. Однако сочетание статина и фибрата значительно увеличивает риск побочных эффектов: повышение уровня печеночных ферментов, развитие миалгии, миопатии [8, 10, 15].

Таким образом, идея потенцирования эффектов статинов и более эффективного воздействия на весь спектр липидов остается актуальной. В этом направлении проводят многочисленные исследования [6, 9, 11], в том числе и по применению убихинона (коэнзима Q-10).

Известно, что убихинон является эндогенным антиоксидантом, особенностью метаболизма которого является способность постоянно и самостоятельно восстанавливать свою антиоксидантную активность [2]. Кроме этого, убихинон в значительной мере влияет на метаболизм миокарда. В этом плане его действие сравнимо с силой действия триметазидина [12]. Восполнение дефицита убихинона у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями предотвращает повреждение клеток свободными радикалами, способствует снижению уровня перекисного окисления липидов, уменьшению активности воспаления, нормализации артериального давления. В последнее время выявлены гиполипидемические эффекты убихинона. Установлено, что этот препарат эффективно влияет на все фракции липидного спектра [2].

Цель работы — сравнительная оценка эффективности монотерапии аторвастатином и комбинированной гиполипидемической терапии (аторвастатин в комбинации с убихиноном), в коррекции показателей липидного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выборку составили 60 больных (46 мужчин и 14 женщины) в возрасте 41—70 лет (средний возраст  $51,2 \pm 6,8$  года) с верифицированным диагнозом ИБС, ГБ. Стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) диагностирована у 22 больных (36,7%); III ФК — у 34 (57,7%) и IV ФК — у 4 пациентов (5,6%). Инфаркт миокарда в анам-

незе имели 56,6% пациентов, гипертоническую болезнь — 86,6%. Больные были разделены на две группы по 30 человек (1-я — основная, 2-я — контрольная) равнозначные по всем параметрам. Все пациенты получали терапию, предусмотренную стандартами (аспирин, антиангинальные и гипотензивные препараты). Из гиполипидемических средств в контрольной группе назначили монотерапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут, в основной — комбинированную терапию: аторвастатин 10 мг/сут с убихиноном (водорастворимая форма коэнзима Q-10 «Кудесан» компании «Акввион», Россия) в дозе 60 мг/сут. Длительность наблюдения составила 3 мес.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные (электрокардиография, эхокардиоскопия, велоэргометрия), лабораторные. У всех пациентов был определен уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ биохимическим методом на фотометре биохимическом Integra 400+ производства Roche Diagnostics (Германия). Индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле:  $ИА = ОХС - ХС ЛПВП / ХС ЛПВП$  [3]. Уровень не-ХС ЛПВП рассчитывали как разницу между ОХС и ХС ЛПВП [14, 17].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование закончили все пациенты. В течение периода наблюдения не отмечено случаев дестабилизации течения стенокардии и гипертонической болезни. У 1 пациента, принимавшего «Кудесан», наблюдалось диспепсическое расстройство в виде диареи после самостоятельного увеличения дозы этого препарата выше рекомендованной в два раза. После уменьшения дозировки до рекомендованной побочное действие нивелировалось самостоятельно, необходимости отмены препарата не было.

В таблице представлены данные об изменении уровня липидных фракций до и после лечения больных.

Пациенты как основной, так и контрольной группы имели исходно повышенные уровни атерогенных фракций липидов. В процессе лечения в

обеих группах отмечена положительная динамика показателей липидного спектра крови, достигающая уровня достоверности. Исключением являются ТГ.

Показательна разница значений до и после лечения, выраженная в процентах. Все исследованные показатели на фоне комбинированной терапии достигли больших значений по сравнению с монотерапией статинами. В наибольшей степени это касается ОХС, ХС ЛПВП, не-ХС ЛПВП и ИА.

В последнее время при оценке эффективности гиполипидемической терапии значительное внимание уделяется достижению целевых уровней липидов. У обследованных нами больных установлено, что достижение целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП существенно не отличается в двух группах. При этом целевых уровней ТГ достигли 70,0% пациентов основной группы и 63,3% контрольной. Целевые уровни ХС ЛПВП были у 66,7 и 60,0% пациентов соответственно.

Основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является нормализация образа жизни и гиполипидемическая терапия. Последнее имеет две современные тенденции развития: проведение высокодозовой терапии и комбинированной, направленной на достижение целевых уровней всех фракций липидов. Обычно рекомендуемая комбинация статинов и фибратов хотя и позволяет достичь неплохих результатов, но довольно дорогостоящая и чревата значительным повышением развития нежелательных эффектов. Перспективным видится комбинация статина и убихинона.

В настоящем исследовании установлено, что комбинированная терапия аторвастатином и убихиноном приводит к более выраженной нормализации таких показателей, как ОХС, ХС ЛПВП, не-ХС ЛПВП и ИА. При этом удалось чаще достичь целевых уровней ТГ и ХС ЛПВП.

Планируя исследование, мы исходили из того, что аторвастатин преимущественно воздействует на ОХС и ХС ЛПНП. С другой стороны, убихинон [2] — на ХС ЛПВП и ТГ. Таким образом, ожидали, что комбинированная терапия аторвастатином и убихиноном приведет к более равномерной коррекции всех

Таблица. Показатели липидного спектра крови до и после лечения

Показатель	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	До лечения	После лечения	Δ, %	До лечения	После лечения	Δ, %
ОХС, ммоль/л	6,41 ± 0,33	4,76 ± 0,22* (56,7%)	- 25,7	6,14 ± 0,21	4,29 ± 0,20* (53,3%)	- 19,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,36 ± 0,62	2,77 ± 0,41** (60,0%)	- 36,6	3,84 ± 0,52	2,51 ± 0,36** (70,0%)	- 34,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,02	1,26 ± 0,06** (66,7%)	+ 13,5	1,17 ± 0,21	1,64 ± 0,19** (60,0%)	+ 8,5
ТГ, ммоль/л	1,82 ± 0,17	1,40 ± 0,13*** (70,0%)	- 23,0	2,07 ± 0,21	1,64 ± 0,19*** (63,3%)	- 20,7
не-ХС ЛПВП, ммоль/л	5,30 ± 0,32	3,50 ± 0,21*	- 33,9	4,85 ± 0,23	3,55 ± 0,23*	- 26,8
ИА	4,81 ± 0,36	2,94 ± 0,22**	- 38,9	4,56 ± 0,35	3,11 ± 0,36*	- 31,8

Примечание. \*  $P < 0,001$ ; \*\*  $P < 0,05$ ; \*\*\*  $P < 0,01$  в сравнении с показателем до лечения. В скобках указан процент пациентов в группе, достигших целевых показателей.

фракцій ліпідів. Полученные результаты оказались для нас неожиданными: такая комбинация более эффективно воздействует на ОХС, ХС ЛПВП и менее выражено на ТГ. В целом это проявилось в более интенсивном снижении не-ХС ЛПВП.

### ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия аторвастатином и убихиноном у пациентов с ИБС и ГБ более эффек-

тивно снижает ОХС, не-ХС ЛПВП, ИА и повышает ХС ЛПВП.

Комбинированная терапия аторвастатином и убихиноном в сравнении с монотерапией аторвастатином у пациентов с ИБС и ГБ значительно чаще позволяет достичь целевых уровней ХС ЛПВП и ТГ.

В ходе комбинированной терапии не зарегистрировано повышение частоты побочных эффектов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 6.— С. 13—17.
2. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10) // РМЖ.— 2006.— № 4.— С. 9—18.
3. Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 21—22.— С. 10—11.
4. Волков В.И., Строина В.И. Статины при остром коронарном синдроме // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 3.— С. 26—32.
5. Дмитренко О.В. Липидмодифицирующая терапия: лекарственные средства, тактика и клинические руководства // Практична ангіологія.— 2007.— № 1.— С. 12—19.
6. Долженко М.М., Базилевич А.Я., Перепельченко Н.А., Поташев С.В. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на процесі атерогенезу // Ліки України.— 2008.— № 1.— С. 55—57.
7. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 37—47.
8. Путь профилактической кардиологии: от контроля основных факторов риска к улучшению совокупного клинического прогноза // Здоров'я України.— 2008.— № 1.— С. 8—9.
9. Ругенко В.Г. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая патология // Ліки України.— 2007.— № 8.— С. 10—13.
10. Рудык Ю.С. Статины и сахарный диабет: данные доказательной медицины // Практична ангіологія.— 2007.— № 4.— С. 10—17.
11. Собенин И.А., Прянишников В.В., Кутова Л.М. и др. Применение алликора для снижения риска инфаркта миокарда // Клин. мед.— 2007.— № 3.— С. 25—28.
12. Харченко А.В., Шарова В.Г. Применение кудесана у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Кардиология.— 2007.— № 3.— С. 39—43.
13. Шишкин В.В. Сравнительная оценка значимости показателей липидного обмена в диагностике ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 3.— С. 55—57.
14. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006 // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29.— P. 4—42.
16. CTT Group. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1267—1278.
17. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24.— P. 1601—1610.
18. Schaefer E.J., McNamara J.R., Tayler T. et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects // Am. J. Cardiol.— 2004.— Vol. 93.— P. 9—31.

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ З УБІХІНОНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

С.Н. Малахова, Н.Я. Доценко, С.С. Боев, І.А. Шехунова, Л.В. Порада

Обстежено 60 хворих віком 41—70 років з верифікованим діагнозом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Оцінювалася ефективність монотерапії аторвастатином та комбінованої гіполіпідемічної терапії — аторвастатин з убіхиноном — в корекції показників ліпідного спектра крові. Встановлено, що комбінована терапія аторвастатину з убіхиноном призводить до більш значущої нормалізації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, нехолестерину ліпопротеїдів високої щільності та індексу атерогенності. При цьому частіше досягнуто цільових рівнів тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

**SOME ASPECTS OF THE USE OF ATORVASTATIN WITH UBIHINON  
IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION**

**S.N. Malakhova, N.J. Dotsenko, S.S. Boev, I.A. Shehunova, L.V. Porada**

The study has been held on 60 patients aged 41 – 70 years with the confirmed diagnosis of ischemic heart disease and essential hypertension. The efficacy of atorvastatin monotherapy and combined therapy with atorvastatin and ubihinon has been assessed as regards the correction of blood lipid spectrum. It has been established that combined therapy including atorvastatin and ubihinon resulted in is more pronounced normalization of the total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol levels and atherogenic index. Moreover the target triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol levels were succeeded more frequently.