

ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЕФЕКТИ СИМВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

В.А. Чернишов, О.Г. Гапонова

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: дисліпідемія, симвастатин, вік, ішемічна хвороба серця.

Відомо, що з віком частота і тяжкість ураження судинної системи атеросклерозом зростає, а це є підставою припускати певні зміни в ліпідному спектрі крові, які сприяють розвитку судинної патології [13]. Для медичної практики цей факт має велике значення, оскільки ставить перед лікарями важливе завдання щодо активного раннього виявлення осіб з порушеннями ліпідного обміну для своєчасної їхньої профілактики і лікування [9].

Як свідчать результати епідеміологічних досліджень Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, в українській популяції частота гіперхолестеринемії (ГХС) з віком збільшується: від 14 до 54 % — у чоловіків і від 19 до 77 % — у жінок, гіпертригліцеридемії (ГТГ) — від 14 до 40 % серед чоловіків та від 4 до 42 % серед жінок. Поширення гіпоальфахолестеринемії (ГАХС) поступово зростає, починаючи з 35-річного віку, і в середньому у 26—28 % населення старшого віку виявляють ГАХС [3].

Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) належать до категорії хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Загалом чоловіки середнього віку (35—65 років) мають вищий ризик виникнення ІХС порівняно з жінками, що зумовлюється високим поширенням у них головних чинників розвитку ІХС. Отож чоловіки середньої вікової групи потребують активних гіполіпідемічних втручань. У людей похилого віку (чоловіки ≥ 65 років, жінки ≥ 75 років) ризик розвитку коронарних подій є надвисоким, а такі показники ліпідного обміну, як високий рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і низький рівень ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), стають чинниками ризику ІХС у старших вікових групах [12]. Зниження ризику ІХС під впливом терапії статинами (симвастатином) у хворих віком 65—75 років, яке було доведено у дослідженнях із вторинної профілактики (4S, HPS), підтверджує, що ніякого вікового обмеження для призначення гіполіпідемічної терапії пацієнтам із встановленою ІХС не існує [14].

На підставі результатів дослідження Heart Protection Study Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (U.S. Food and Drug Administration) затвердило виправлені вказівки щодо застосування симвастатину, які давали змогу призначати ці препарати пацієнтам з будь-яким ступенем ризику незалежно від рівня ХС ЛПНЩ [25].

Вікові аспекти гіполіпідемічної терапії залишаються дискусійними, зокрема питання ефективності медикаментозної гіполіпідемічної терапії у людей похилого віку. На жаль, досліджень, присвячених вивченню впливу гіполіпідемічних препаратів на ліпідний обмін у хворих похилого і старечого віку, проведено небагато. Досі актуальні питання вибору препарату і оптимальної добової дози, що має особливе значення для пацієнтів похилого віку.

Мета роботи — дати порівняльну дозозалежну оцінку ефективності застосування симвастатину для корекції дисліпідемій у хворих на ІХС чоловіків середнього та похилого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 67 чоловіків віком від 35 до 78 років (середній вік $(63,2 \pm 1,1)$ року) з доведеною ІХС та порушеннями ліпідного обміну, які перебували під динамічним спостереженням у відділі популяційних досліджень ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України». Клінічним виявом хвороби була стабільна стенокардія напруження I—III функціональних класів. 35 хворих (52,2 %) перенесли інфаркт міокарда, з них у 7 (20,0 %) він був повторно. Давність постінфарктного кардіосклерозу до залучення в дослідження становила в середньому $(13,3 \pm 2,1)$ року. Спадковий анамнез за серцево-судинними захворюваннями був обтяженим у 35 (52,2 %) пацієнтів. Гіпертонічна хвороба II—III стадії простежувалася в анамнезі у 50 (74,6 %) хворих. Середня тривалість гіпертензивного анамнезу становила $(17,9 \pm 2,7)$ року. Курили 18 (26,9 %) пацієнтів, вживали алкоголь

24 (35,8 %). У 35 (52,2 %) хворих була надлишкова маса тіла, у 8 (11,9 %) — ожиріння. Цукровий діабет 2 типу в анамнезі простежувався у 19 (28,4 %) хворих. З приводу стабільної стенокардії та артеріальної гіпертензії пацієнти отримували комбіновану антиангінальну і антигіпертензивну терапію: 47 (70,1 %) — нітрати пролонгованої дії, 50 (74,6 %) — кардіоселективні β -адреноблокатори, 45 (67,2 %) — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, 22 (32,8 %) — блокатори рецепторів ангіотензину II, 35 (52,2 %) — антагоністи кальцію і 57 (85,1 %) — «Аспірин». Для корекції порушень вуглеводного обміну 8 (42,1 %) хворих на цукровий діабет 2 типу приймали метформін, 7 (36,8 %) — гліклазид і 4 (21,1 %) — глімепірид.

У всіх хворих визначали вміст у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ ферментативним методом [8] на автоаналізаторі «Humareader» (Німеччина) з використанням наборів реагентів фірми «Human» (Німеччина). Для поглибленої характеристики дисліпопротеїдемії (ДЛП) додатково вивчали вміст ХС у складі ЛПНЩ за формулою W.T. Friedewald [14]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22),$$

де ТГ/2,22 — вміст ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в ммоль/л.

Концентрацію ХС у складі не-ЛПВЩ (ЛПДНЩ + ЛПНЩ) визначали за різницею між ЗХС і ХС ЛПВЩ. Додатково обчислювали співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою [17]:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}.$$

Фенотип ДЛП встановлювали за класифікацією D.S. Fredrickson із сучасним доповненням [11]. Фенотип ДЛП Іа спостерігався у 33 (49,3 %) хворих, Ів — у 11 (16,4 %) пацієнтів. Ізольовану ГАХС виявлено у 1 (1,5 %) хворого. Поєднання останньої з ІV типом ДЛП спостерігалось в 1 (1,5 %) випадку, з Ів типом — у 7 (10,4 %) і з Іа типом ДЛП — у 14 (20,9 %) випадках.

Для корекції ДЛП усім хворим призначали симвастатин по 10 мг/добу і по 20 мг/добу через 30 хв після вечери протягом 12 тиж на тлі дотримання дієти, яка відповідала рекомендаціям Європейської кардіологічної спілки і Європейської спілки з атеросклерозу [4]. Для дозозалежної оцінки ефективності симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну у хворих на ІХС чоловіків різного віку виділено дві групи пацієнтів — середнього та похилого віку за віковими критеріями [14]. 33 (49,2 %) хворих віком від 35 до 65 років (в середньому $54,4 \pm 1,1$) року) зараховано до середньої вікової групи і 34 (50,8 %) — понад 65 років (66—78 років), у середньому $71,9 \pm 1,2$) року — до групи хворих похилого віку.

У середній віковій групі симвастатин по 10 мг/добу вживали 12 (17,9 %) чоловіків, 20 мг/добу — 21 (31,3 %) хворий. У групі пацієнтів похилого віку симвастатин по 10 мг/добу і 20 мг/добу призначено відповідно 11 (16,4 %) і 23 (34,4 %) особам.

Цільовими рівнями ліпідів згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [26] для пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику обрано такі: ЗХС < 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВЩ > 1,0 ммоль/л (для чоловіків) і ХС не-ЛПВЩ < 3,3 ммоль/л. Останній можна розглядати як сильніший предиктор серцево-судинних захворювань, ніж рівень ХС ЛПНЩ, особливо у пацієнтів, які приймають статини [22]. Цільовим значенням співвідношення ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ вважали величину, меншу за 2,5.

Для оцінки функціонального стану печінки в динаміці гіполіпідемічної терапії визначали рівні печінкових трансаміназ, білірубину — спектрофотометричним методом, лужної фосфатази — ферментативним методом на автоаналізаторі [22].

У дослідження не брали хворих з гострим коронарним синдромом, декомпенованим цукровим діабетом, порушенням функції печінки та нирок, дисфункцією щитоподібної залози.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм «SPSS 13.0 for Windows» на основі створеної нами електронної бази даних. Перед статистичною обробкою оцінювали відповідність отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У переважній кількості випадків показники не відповідали закону нормального, або Гауссівського, розподілу, тому використовували непараметричні критерії.

Для груп вираховували середні значення показників та їхні стандартні помилки ($M \pm m$, де M — середня величина, m — її стандартна похибка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні для незалежних вибірок. Для порівняння груп за частотою виявлення ознак використовували критерій Фішера (ϕ). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ). Вірогідність змін показників до та після лікування оцінювали за непараметричним критерієм Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз з обчисленням коефіцієнта регресії R^2 . Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (p) не перевищував 0,05 [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Численні епідеміологічні й клінічні дослідження особливостей ліпідного та ліпопротеїдного обміну в людей різного віку продемонстрували, що з віком, незалежно від статі, зростає рівень ХС у крові [9, 13]. Також з віком, навіть за незміненого вмісту ЗХС у крові, змінюється його розподіл між окремими класами ліпопротеїдів — зростає вміст ХС у ЛПНЩ і ЛПДНЩ, знижується концентрація ХС у ЛПВЩ, розвивається ГАХС, зростає КА [20].

Аналіз початкових параметрів ліпідного обміну в нашому дослідженні підтверджує це припущення.

Хворі на ІХС середнього і похилого віку мали ГХС, але за рівнями ЗХС не відрізнялися: $(6,18 \pm 0,14)$ проти $(6,36 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p = 0,262$). З віком простежувалася тенденція до ГАХС. Концентрація ХС ЛПВЩ у хворих середнього і похилого віку була відповідно $(1,09 \pm 0,3)$ і $(1,0 \pm 0,3)$ ммоль/л ($p = 0,180$). Вміст ХС у складі ЛПНЩ у пацієнтів похилого віку вірогідно перевищував аналогічний у хворих середнього віку: $(4,67 \pm 0,12)$ проти $(4,26 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p = 0,014$). На тлі ГХС та тенденції до ГАХС у хворих на ІХС похилого віку спостерігався вірогідно більший КА — $(5,34 \pm 0,17)$ проти $(4,72 \pm 0,16)$ од. ($p = 0,019$). Інтегральне співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, що характеризує перевагу надходження ХС до судинної стінки та тканин над його виведенням [7], також збільшувалося з віком — $(3,97 \pm 0,12)$ од. у хворих середнього віку проти $(4,64 \pm 0,17)$ од. у пацієнтів похилого віку ($p = 0,005$). Вірогідної різниці щодо рівня ТГ в обох групах не виявлено: $(1,77 \pm 0,30)$ і $(1,50 \pm 0,70)$ ммоль/л у осіб середнього і похилого віку відповідно ($p = 0,155$). Концентрація ХС не-ЛПВЩ з віком мала тенденцію до підвищення — $(5,06 \pm 0,12)$ ммоль/л у хворих середнього віку проти $(5,36 \pm 0,11)$ ммоль/л у пацієнтів похилого віку ($p = 0,075$) на тлі тенденції до ГАХС у поєднанні з виразнішою ГХС.

Як відомо, ЛПНЩ утворюються із ЛПДНЩ шляхом розщеплення останніх ліпопротеїдліпазою. Якщо врахувати, що кількість ЛПДНЩ, як і активність ліпопротеїдліпази, зменшується у міру старіння, то такі зміни не можуть призвести до надлишку ЛПНЩ. Найбільш імовірно, що збільшення вмісту в крові ЛПНЩ у процесі старіння зумовлено переважно порушенням катаболізму цих ліпопротеїдних частинок. Якщо анаболічний пул ХС забезпечують хіломікрони, ЛПДНЩ і ЛПНЩ, то його катаболічний пул опосередковується переважно через ЛПВЩ, які транспортують ХС із тканин до печінки [7].

Зміни метаболічного пулу ХС у хворих на ІХС похилого віку підтверджуються результатами дослідження. Частота випадків Іа типу ДЛП у поєднанні з ГАХС у пацієнтів похилого віку (32,4 %) вірогідно перебільшувала аналогічну (9,1 %) у хворих середнього віку ($p < 0,01$). Відповідно різниця частот інших фенотипів ДЛП до призначення гіполіпідемічної терапії була такою: Іа тип ДЛП — 44,1 і 54,5 %, Іб — 11,8 і 21,1 %, Ів у поєднанні з ГАХС — 8,8 і 12,1 %, ІV тип у поєднанні з ГАХС — 2,9 % і 0,0 %, ізольована ГАХС — 0,0 і 3,0 % (різниця невіргодна; $p > 0,05$).

Отже, найпоширенішим фенотипом ДЛП у хворих середнього віку до призначення статинів був Іа тип ДЛП, водночас як у пацієнтів похилого віку — Іа тип у поєднанні з ГАХС. Все це свідчить про розвиток в організмі у міру старіння атерогенної ситуації.

Вікову різницю в ліпідному спектрі крові асоціюють передусім з більшим ураженням при старінні катаболічної ланки в обміні атерогенних класів ліпопротеїдів (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), на що вказують

сповільнення швидкості виведення їх із крові та пригнічення процесу трансформації ХС у жовчні кислоти. З цим також пов'язано погіршення відповіді ліпідного спектра крові на дієтичні втручання у процесі старіння [31].

Оскільки у людей похилого віку високий рівень ЗХС має стосунок до вищого абсолютного ризику коронарних подій, ніж у осіб молодого і середнього віку, слід очікувати, що зниження рівня ЗХС у них може значно полегшити перебіг ІХС. Це дало змогу рекомендувати розширене застосування активної гіполіпідемічної терапії у чоловіків похилого віку і жінок після менопаузи з високим ризиком ІХС, якщо у них немає тяжких супутніх захворювань [21, 29].

У нашому дослідженні за гіполіпідемічний засіб обрано симвастатин як один із найбільш вивчених препаратів із достатньою доказовою базою щодо ефективності й безпечності застосування. Крім того, більшість властивостей статинів вивчено саме на прикладі симвастатину як еталонного представника цієї групи препаратів [30].

Основні ліпідні ефекти симвастатину [10]: зниження рівнів ЗХС на 28—36 %, ХС ЛПНЩ на 38—47 %, підвищення вмісту ХС ЛПВЩ на 8—14 %, зниження концентрації ТГ на 15—24 % та вмісту в крові аполіпопротеїдів В і Е.

У скандинавському дослідженні симвастатину (4S) помічено високу ефективність препарату, котрий сприяв значному зниженню рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ — відповідно на 25 і 35 % у крові хворих, які перенесли інфаркт міокарда і мали підвищений початковий рівень ЗХС ($5,6 - 8$ ммоль/л). У цьому ж самому дослідженні встановлено однаково високу ефективність гіполіпідемічної терапії з використанням симвастатину у хворих похилого віку — 60—70 років, значна частина яких наприкінці спостереження досягла 75 років, а також у жінок і чоловіків [1, 2].

Стосовно дозозалежних ефектів симвастатину відомо, що середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ від початкових значень у разі приймання симвастатину по 10 мг/добу становить 28 %, по 20 мг/добу — до 35 % [30]. Російські дослідники повідомляють, що застосування симвастатину в дозі 20 мг/добу протягом 12 тиж призводило до зниження вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ на 30—34 %, ЗХС — в середньому на 26 %, ТГ — на 26 % [2, 15].

Важливим аспектом терапії статинами є різна гіполіпідемічна відповідь та однакову добову дозу у різних хворих [34]. Припускаючи можливий вплив віку на дозозалежні ефекти симвастатину, нами досліджено гіполіпідемічну ефективність добових доз цього препарату 10 і 20 мг у хворих на ІХС середнього і похилого віку.

Як свідчать дані табл. 1 і 2, призначення симвастатину по 10 мг/добу хворим на ІХС середнього і похилого віку добре впливало на ліпідний обмін. Приймання препарату курсом 12 тиж у обох групах хворих супроводжувалося вірогідним зниженням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА та зменшенням співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ.

Спостерігалася тенденція до зниження вмісту в крові ТГ і підвищення концентрації ХС ЛПВЩ. Причому динаміка показників ліпідного обміну була виразнішою у хворих похилого віку.

Так, рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ знизилися у них відповідно на 22,3 і 31,3 % порівняно з 15,7 і 20,5 % у хворих середнього віку ($p < 0,001$). Вміст ХС у складі не-ЛПВЩ також помітніше знизився у хворих похилого віку (30,9 проти 21,5 %; $p < 0,001$) переважно за рахунок зниження рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ, якщо врахувати, що ХС не-ЛПВЩ не тільки дорівнює різниці між ЗХС і ХС ЛПВЩ, а і є сумою фракцій ХС у складі ЛПДНЩ і ЛПНЩ [16]. Тим паче, що підвищення рівня ХС ЛПВЩ (на 12,8 і 8,2 %; $p = 0,287$) та зниження вмісту ТГ у сироватці крові відповідно на 21,8 і 28,7 % ($p = 0,104$) були невірогідними наприкінці лікування. У хворих похилого віку приймання симвастатину супроводжувалося істотнішим зниженням КА на 38,3 % порівняно з пацієнтами середнього віку, у яких цей показник знизився на 27,0 % ($p = 0,003$). Гіпохолестеринемічна дія симвастатину в дозі 10 мг/добу сприяла вірогідному і виразнішому зниженню інтегрального співвідношення атерогенезу — ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС похилого віку, на відміну від пацієнтів середнього віку (на 38,4 і 26,0 % відповідно; $p = 0,004$).

Призначення добової дози симвастатину 20 мг пацієнтам з ІХС середнього і похилого віку з приводу виразнішої ДЛП супроводжувалося аналогічними змінами параметрів ліпідного обміну, але виразнішими, ніж у разі добової дози 10 мг (див. табл. 1 і 2). Хворі похилого віку порівняно з пацієнтами середнього віку за параметрами ліпідного профілю більшою мірою відреагували на добову дозу симвастатину 20 мг. Так, уже через 12 тиж лікування у осіб похилого віку вміст ЗХС знизився на 30 % порівняно з хворими середнього віку — 26,4 % ($p = 0,007$). Це переважно відбулося за рахунок зменшення концентрації ХС у складі ЛПНЩ (40,6 і 33,0 % відповідно; $p = 0,001$). Аналогічно, як і в разі добової дози симвастатину 10 мг, під час приймання препарату по 20 мг/добу спостерігалася тенденція до зниження вмісту в сироватці крові ТГ на 23,1 % у хворих похилого віку і на 28,4 % — середнього (різниця між групами невірогідна; $p = 0,219$). Підвищення рівня ХС ЛПВЩ у разі приймання по 20 мг/добу симвастатину мало тенденційний характер і було помітнішим у хворих похилого віку (на 16,0 проти 9,7 % у осіб середнього віку; $p = 0,066$). Зміни КА, рівня ХС не-ЛПВЩ та співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ були вірогідними, виразнішими у пацієнтів похилого віку і переважно зумовлювалися значною гі-

Таблиця 1. Дозозалежні ефекти симвастатину у хворих на ІХС з дисліпідемією віком 35—65 років ($M \pm m$)

Показник	Доза 10 мг/добу (n = 12)			Доза 20 мг/добу (n = 21)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	5,40 ± 0,10	4,55 ± 0,08	< 0,01	6,63 ± 0,15	4,87 ± 0,12	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08 ± 0,40	1,16 ± 0,22	> 0,05	1,10 ± 0,13	1,18 ± 0,10	> 0,05
КА, од.	4,07 ± 0,14	2,94 ± 0,07	< 0,01	5,10 ± 0,19	3,10 ± 0,10	< 0,01
ТГ, ммоль/л	1,44 ± 0,13	1,04 ± 0,12	> 0,05	1,96 ± 0,18	1,32 ± 0,10	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,68 ± 0,08	2,93 ± 0,08	< 0,01	4,59 ± 0,12	3,09 ± 0,13	< 0,001
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,33 ± 0,08	3,40 ± 0,07	< 0,01	5,47 ± 0,12	3,68 ± 0,11	< 0,001
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	3,46 ± 0,13	2,54 ± 0,07	< 0,01	4,25 ± 0,15	2,61 ± 0,10	< 0,001

Таблиця 2. Дозозалежні ефекти симвастатину у хворих на ІХС з дисліпідемією віком понад 65 років ($M \pm m$)

Показник	Доза 10 мг/добу (n = 11)			Доза 20 мг/добу (n = 23)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	5,69 ± 0,11	4,42 ± 0,09	< 0,01	6,68 ± 0,10	4,68 ± 0,07	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 ± 0,24	1,13 ± 0,21	> 0,05	1,03 ± 0,30	1,19 ± 0,33	> 0,05
КА, од.	4,74 ± 0,15	2,90 ± 0,09	< 0,01	5,62 ± 0,23	3,00 ± 0,13	< 0,01
ТГ, ммоль/л	1,37 ± 0,40	1,08 ± 0,21	> 0,05	1,57 ± 0,78	1,20 ± 0,60	> 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,10 ± 0,16	3,28 ± 0,09	< 0,01	4,95 ± 0,12	2,95 ± 0,10	< 0,001
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,77 ± 0,13	3,28 ± 0,09	< 0,01	5,65 ± 0,11	3,49 ± 0,09	< 0,001
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	4,05 ± 0,12	2,47 ± 0,10	< 0,01	4,92 ± 0,21	2,54 ± 0,13	< 0,001

похолестеринемічною дією симвастатину в дозі 20 мг/добу. Відповідні зміни показників у хворих похилого і середнього віку становили: для КА — зниження на 46,4 та 38,3 % ($p = 0,003$), для концентрації ХС не-ЛПВЩ — зменшення на 38,3 і 32,8 % ($p = 0,002$) і для співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ — зниження на 48,4 та 38,0 % ($p = 0,001$).

У нашому дослідженні в разі застосування добових доз симвастатину 10 і 20 мг зниження сироваткового вмісту ТГ не було вірогідним, що, можливо, пов'язано з відсутністю помітно підвищеного початкового рівня показника. За даними інших авторів, відсоток зниження рівня ТГ залежав від початкового значення показника [33]: що він вищий, то більший відсоток його зниження під впливом статинів.

У більшості відкритих досліджень з невеликою кількістю пацієнтів підвищення рівня ХС ЛПВЩ у разі приймання симвастатину становило приблизно 8—14 % і зазвичай не досягало статистичної вірогідності. Було продемонстровано, що вплив симвастатину на рівень ХС ЛПВЩ залежить від його початкового значення: що воно нижче, то більший відсоток його підвищення [19, 32]. У нашому дослідженні середні початкові рівні ХС ЛПВЩ коливалися у межах 1,02—1,10 ммоль/л, тобто не відповідали ГАХС, коли рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків звичайно нижчий від 1,0 ммоль/л. Лише у хворих похилого віку з тенденцією до ГАХС за початковими рівнями ХС ЛПВЩ простежувалася виразніша динаміка цього показника в разі застосування добової дози симвастатину 20 мг.

Як свідчать дані множинного регресійного аналізу, в групі хворих на ІХС чоловіків похилого віку на рівень ЗХС після лікування симвастатином впливали початковий рівень показника, доза статину та вік ($R^2 = 0,690$). Вміст ХС у складі ЛПНЩ через 12 тиж лікування залежав від рівнів ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПВЩ до приймання симвастатину, а також від віку хворих ($R^2 = 0,749$). На концентрацію ХС не-ЛПВЩ у динаміці гіполіпідемічної терапії впливали початкові рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, добова доза статину та вік пацієнта ($R^2 = 0,797$).

У групі чоловіків середнього віку з ІХС на вміст ЗХС і ХС не-ЛПВЩ після завершення приймання симвастатину впливали такі чинники, як добова доза препарату та початковий рівень ЗХС у сироватці крові ($R^2 = 0,799$ для ЗХС і $R^2 = 0,646$ для ХС не-ЛПВЩ). Рівень ХС ЛПНЩ після лікування в цій групі пацієнтів залежав від віку, добової дози статину та початкового показника ($R^2 = 0,684$).

Для визначення ступеня внеску окремих чинників, які впливають на динаміку показників ліпідного обміну через 12 тиж лікування симвастатином, використано лінійний регресійний аналіз. Як свідчать його результати, у хворих на ІХС похилого віку на динаміку вмісту в крові ЗХС після лікування впливають початковий рівень показника ($R^2 = 0,805$) і добова доза статину ($R^2 = 0,550$). Ступінь зниження ХС ЛПНЩ у цій групі залежав від початкового значення показника ($R^2 = 0,730$) та початкового рівня ТГ ($R^2 = 0,486$). На вміст ХС у складі не-

ЛПВЩ після лікування симвастатином найбільше впливав початковий рівень ЗХС ($R^2 = 0,689$).

Дані лінійного регресійного аналізу в групі пацієнтів середнього віку дають підстави зробити висновки, що концентрація ЗХС у крові наприкінці курсу лікування симвастатином залежала більшою мірою від початкового рівня ЗХС ($R^2 = 0,764$) і дещо менше — від дози статину ($R^2 = 0,429$). Відповідь ХС ЛПНЩ на лікування симвастатином у цій групі хворих на ІХС визначалася переважно початковим значенням показника ($R^2 = 0,662$). На концентрацію ХС у складі не-ЛПВЩ у динаміці гіполіпідемічної терапії у пацієнтів середнього віку значною мірою впливали добова доза симвастатину ($R^2 = 0,676$) і відносно менше — початковий рівень ЗХС ($R^2 = 0,492$).

Таким чином, відповідь ліпідного спектра крові хворих на ІХС середнього віку у разі призначення симвастатину визначають такі початкові параметри, як вміст ЗХС та ХС ЛПНЩ і добова доза статину. У пацієнтів похилого віку реакція ліпідного спектра крові на лікування симвастатином залежить від початкових рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та добової дози препарату.

Завдяки широкому використанню статинів у європейських країнах поліпшився контроль дисліпідемії, зросла кількість хворих, які приймають ліпідознижувальну терапію у вигляді статинів (18 % в EUROASPIRE I, 67 % в EUROASPIRE II і 87 % в EUROASPIRE III; $p < 0,001$). Однак у 50 % пацієнтів все ще не вдається досягти рекомендованих цільових рівнів ліпідів [6].

У нашому дослідженні досягти цільових рівнів ліпідів через 12 тиж приймання симвастатину змогли у 5 (41,6 %) із 12 хворих на ІХС середнього віку, які отримували препарат в добовій дозі 10 мг, і у 9 (42,8 %) із 21, яким призначали препарат по 20 мг/добу. В групі пацієнтів похилого віку з ІХС у разі застосування симвастатину по 10 мг/добу цільових рівнів ліпідів через 12 тиж лікування досягли у 4 (36,4 %) із 11 хворих, а по 20 мг/добу — у 11 (47,8 %) із 23.

Серед ймовірних причин впливу рівнів ліпідів можна назвати погану схильність хворих до гіполіпідемічної терапії та недотримання дієти. За порушення дієтичних рекомендацій статини недостатньо добре пригнічують фермент гідроксиметилглютарилкоензим А (ГМГ-КоА) редуктазу, і тоді гіпохолестеринемічний ефект виявляється недостатнім незалежно від дози препарату [18]. Цілковито ймовірний також і вплив внутрішніх чинників, а саме низького рівня біосинтезу ХС у печінці та низької активності ГМГ-КоА редуктази [27].

Як відомо, статини належать до препаратів з доведеною ефективністю для зниження ризику смертності й частоти розвитку тяжких ускладнень серцево-судинних хвороб, а також загалом добре переносяться [29].

У великих рандомізованих випробуваннях зареєстровано незначну і статистично незначущу кількість пацієнтів з підвищеними рівнями аланін- або аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) під час

приймання статинів. У разі застосування симвастатину по 20—40 мг/добу не помічено явного підвищення ризику розвитку гепатиту чи будь-яких інших серйозних побічних явищ, пов'язаних із порушенням стану печінки [23].

У разі застосування статинів у пацієнтів похилого віку немає потреби в корекції добової дози, хоча у дуже літніх пацієнтів може бути підвищеним ризик розвитку міопатії. В рандомізованих випробуваннях, до яких залучали людей віком до 80 років, встановлено, що характеристика безпечності й відповідні сприятливі ефекти статинів були схожими з тими, що спостерігалися у дорослих пацієнтів молодого віку [24].

Щодо інших можливих побічних ефектів статинів, у тому числі й помутніння кришталика, порушення сну, розладів настрою, деменції й периферичної нейропатії, дані контрольованих рандомізованих порівняльних випробувань не підтвердили цей факт [28].

У нашому дослідженні переносність симвастатину в добових дозах 10 і 20 мг протягом 12 тиж при ДЛП загалом була задовільною. Вірогідно значущих змін активності печінкових трансаміназ (АсАТ, АлАТ), лужної фосфатази, рівнів загального білірубину не виявлено. В жодному випадку не зареєстровано симптомів міалгії чи міопатії.

Серед чоловіків середнього віку, хворих на ІХС, в 1 (0,03 %) випадку спостерігалася печія і в 1 (0,03 %) — біль у ділянці шлунка. Порушення зникли після приймання симвастатину по 20 мг/добу одразу після вечере. У 2 (0,06 %) хворих у перші дні призначення по 20 мг симвастатину спостерігався метеоризм, який купірували «Еспумізаном».

У чоловіків похилого віку з ІХС у перші дні призначення по 20 мг симвастатину в 3 (0,09 %) випадках зареєстровано безсоння, в 1 (0,03 %) — метеоризм, у 2 (0,06 %) — діарею і в 4 (0,11 %) — закріп. Ці вияви зникли після симптоматичного лікування.

Інших побічних ефектів (нудоти, блювання, головного болю, затуманення зору) у хворих обох вікових груп не помічено. Як і розладів настрою та ознак периферичної нейропатії.

ВИСНОВКИ

У хворих на ІХС чоловіків середнього і похилого віку симвастатин у добових дозах по 10 і 20 мг є ефективним і безпечним гіполіпідемічним засобом.

Відповідь ліпідного спектра крові на гіполіпідемічну терапію симвастатином у добових дозах 10 і 20 мг є виразнішою у чоловіків похилого віку, хворих на ІХС, порівняно з пацієнтами середньої вікової групи.

На гіполіпідемічну ефективність симвастатину у хворих на ІХС середнього віку впливають вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ в крові й добова доза препарату.

У чоловіків похилого віку з ІХС реакція ліпідного спектра крові на лікування симвастатином залежить від початкових рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та добової дози препарату.

У хворих на ІХС як середнього, так і похилого віку добова доза симвастатину 20 мг є ефективнішою щодо досягнення цільових рівнів ліпідів у крові через 12 тиж лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Современные методы лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, и вторичная профилактика обострения ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 1.— С. 97—103.
2. Аронов Д.М. Симвастатин.— М.: Триада Х, 2002.— 80 с.
3. Горбась И.М., Митченко Е.И., Багрий А.Э. Многофакторная профилактика сердечно-сосудистых осложнений // Здоров'я України.— 2007.— № 22 (179).— С. 12—13.
4. Дієтичні рекомендації Європейської кардіологічної спілки і Європейської спілки з атеросклерозу // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 60—61.
5. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов: Учебник.— М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта, 2002.— 336 с.
6. Информациа Европейского общества кардиологов: EUROASPIRE III — обескураживает и обнадеживает одновременно // Medicine Review.— 2008.— № 3 (03).— С. 91.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей.— СПб: Питер Ком, 1999.— 512 с.
8. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: Джангар, 1999.— 250 с.
9. Кульчицкий О.К., Новикова С.Н. Диагностика дислипидемий и проблема атерогенеза // Журн. практ. врача.— 2003.— № 5.— С. 24—28.
10. Ломаковский А.Н. Лечение атеросклероза немислимо без статинов, а статины — без симвастатина // Новости медицины и фармации.— 2007.— № 10 (214).— С. 10—11.
11. Лутай М.І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.
12. Лутай М.І., Митченко О.І., Смірнова І.П. Визначення ступеня коронарного ризику та сучасні підходи до профілактики і лікування пацієнтів з дисліпідеміями // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 50—59.
13. Новикова С.Н., Богацькая Л.Н. Дисліпопротеїнемія в пожилом и старческом возрасте как фактор риска развития ИБС // Журн. практ. врача.— 1998.— № 6.— С. 57—60.
14. Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації.— К., 2007.— 56 с.
15. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике // Кардиол.— 2005.— № 9.— С. 32—34.
16. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Триглицериди і ризик розвитку ішемічної хвороби серця: сучасний стан проблеми // Укр. мед. часопис.— 2006.— № 4 (54), VII/VIII.— С. 56—61.
17. Смірнова І.П. Дисліпопротеїдемії: методи діагностики та епідеміологія // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 22—25.

18. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике // Тер. арх.— 2001.— № 4.— С. 76—80.
19. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Симвастатин 40 мг у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией: влияние на уровень липопротеидов высокой плотности // Кардиол.— 2002.— № 12.— С. 38—41.
20. Фролькис В.В. Гено-регуляторные механизмы развития атеросклероза и гено-регуляторная терапия // Журн. АМН України.— 1996.— Т.2, № 2.— С. 217—231.
21. Anum E.A., Adera N. Hypercholesterolemia and coronary artery disease in the elderly: a meta-analysis // Am. Epidemiology.— 2004.— Vol. 292.— P. 1074—1080.
22. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D. et al. Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care.— 2008.— Vol. 31.— P. 811—822.
23. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 77C-81C.
24. Golomb B.A. Implication of statin adverse effects in the elderly // Expert Opin. Drug Saf.— 2005.— Vol. 4.— P. 389—397.
25. Gotto A.M. Развитие концепций дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України.— 2007.— N 7 (164).— С. 21—22.
26. Graham I, Afar D., Borch-Johnsen K. et al. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.— 2007.— Vol. 14 (suppl. 2).— P. S1—S113.
27. Kreisberg R.A. Art and science of statin use // Clin. Rev.— Spring, 2000.— P. 47—51.
28. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 52C—60C.
29. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 88C—94C.
30. Pedersen T.R., Tobert J.A. Simvastatin: a review // Exp. Opin. Pharmacother.— 2004.— Vol. 3, N 12.— P. 2583—2596.
31. Robinson J.G., Barkis G., Tonner J. et al. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? // Stroke.— 2007.— Vol. 38, N 2.— P. 441—450.
32. Schaefer J.R., Schweer H., Ikenaki K. et al. Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and patients with coronary artery disease // Atherosclerosis.— 1999.— Vol. 144.— P. 177—184.
33. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. et al. Comparison of statins in hypertriglyceridemia // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 81, N 4A.— P. 66B-69B.
34. Thompson G.R., O'Neil F., Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied // Eur. Heart J.— 2002.— Vol. 23, N 3.— P. 200—206.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

В.А. Чернышов, О.Г. Гапонова

Приведена сравнительная дозозависимая оценка эффективности применения симвастатина для коррекции дислипидемии у мужчин среднего и пожилого возраста, больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что у больных пожилого возраста по сравнению со средней возрастной группой ответ липидного спектра крови на суточные дозы симвастатина 10 и 20 мг был более выраженным. Как свидетельствует регрессионный анализ, на эффективность применения симвастатина у пациентов среднего возраста в большей степени влияют исходные уровни ОХС, ХС ЛПНП и суточная доза препарата, а у больных пожилого возраста — еще и исходное содержание ТГ в крови. У пациентов среднего возраста и пожилых больных суточная доза симвастатина 20 мг оказалась более эффективной в достижении целевых уровней липидов крови через 12 нед после начала терапии. У мужчин среднего и пожилого возраста, страдающих ИБС, симвастатин в суточных дозах 10 и 20 мг является эффективным и безопасным гиполипидемическим средством для коррекции нарушений липидного обмена.

HYPOLIPIDEMIC EFFICACY OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DEPENDING ON AGE

V.A. Chernyshov, O.G. Gaponova

The work is aimed to give a comparative dose depended estimation of simvastatin efficacy in correction of dyslipidemia in males with ischemic heart disease (IHD) of average and elderly age. The elderly patients compared with the ones of average age were established to demonstrate more significant response of blood lipids to simvastatin 10 mg daily as well as simvastatin 20 mg daily. Regression analysis showed that in patients of average age the initial levels of TC, LDL-C and daily dose of agent influenced on simvastatin efficacy. In the group of elderly males with IHD the response of blood lipids to simvastatin was under control of the same factors added by initial TG blood concentration. In patients of average age as well as elderly ones simvastatin 20 mg daily was more effective in achieving of the aimed lipid levels after 12 weeks of hypolipidemic therapy. In males with IHD of average and elderly age simvastatin 10 and 20 mg daily was concluded to be an effective and safety hypolipidemic agent in dyslipidemia correction.