

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ

А.С. Ліпатнікова, Х.О. Сабковська, О.А. Холіна, О.В. Пілієва

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інші серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основними причинами смерті і розвитку серйозних ускладнень, як в Україні, так і в інших країнах світу [1,2,3]. За останні десятиріччя був досягнутий певний прогрес в лікуванні цих захворювань, що призвело до значного поліпшення прогнозу і якості життя хворих [4]. Проте ризик розвитку серцево-судинних ускладнень залишається високим. І, не дивлячись на використання сучасних стратегій лікування, (застосування препаратів з доведеною позитивною дією – ацетилсаліцилової кислоти, β -блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту), прогрес захворювання може бути зупинено лише у невеликій частки хворих [5]. Отож, одним з головних напрямків для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень стало використання ліпідзнижачої терапії.

Епідеміологічні дослідження продемонстрували безпосередню залежність між рівнем холестерину (ХС) і ризиком розвитку ІХС. Це було доведено в таких крупних дослідженнях, як PSC [6], MRFIT [7] і INTERHEART [8]. Користь від зниження рівня ліпідів також була продемонстрована і в метааналізі проспективних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень по зниженню ХС, що включав 90 тис. пацієнтів, які приймали різні групи статинів [9]. Було показано, що при зниженні ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) лише на 1 ммоль/л відбувається зниження ризику смерті: на 12% – від всіх причин, на 23% – від всіх основних коронарних подій, на 26% – від гострого інфаркту міокарду, на 24% – від процедур коронарної реваскуляризації, на 17% – від інсульту і на 21% – від всіх серцево-судинних подій.

На підставі епідеміологічних даних і результатів інших рандомізованих клінічних досліджень було показано, що лікування з підвищенням ХС ЛПВЩ, може принести додаткову користь незалежно від зниження рівня ХС ЛПНЩ [10–12]. Різноманітні лікарські засоби впливають на ліпідний спектр. Серед використовуваних препа-

ратів статини (інгібітори 3-гідроксі-3-метілглутаріл-коензим-А-редуктази-Гмг-коа-редуктази), безумовно, є засобами першої лінії в лікуванні дисліпідемії у пацієнтів із чинниками ризику ССЗ.

На ранній стадії процесу утворення мевалонової кислоти з Гмг-коа статини конкурентно інгібують один з найважливіших ферментів синтезу ХС – редуктазу Гмг-коа. В результаті у гепатоцитах виникає недолік ХС, що викликає експресію на поверхні гепатоцитів додаткових рецепторів для ЛПНЩ. При цьому підвищується їх активність, що у результаті веде до зниження концентрації ХС ЛПНЩ в плазмі крові [13].

У останні десятиріччя препарати цього класу отримують мільйони пацієнтів у всьому світі, що відносяться до групи високого ризику, у рамках вторинної профілактики. В даний час в клінічній практиці широко застосовуються декілька класів статинів, серед них особливе місце займає препарат останнього покоління – розувастатин. Розувастатин володіє незаперечними перевагами відносно фармакологічних і клінічних властивостей в порівнянні з іншими статинами.

Цей препарат має найбільш тривалий період напіввиведення серед усіх статинів і є єдиним статином, який мінімально метаболізується системою ферментів цитохрому Р450 (Сури 450) без значущого залучення ізофермента 3А4. Отже, вірогідність лікарських взаємодій розувастатина та інших препаратів дуже низька [19]. Біодоступність розувастатина при пероральному прийомі складає 20%. Постійна концентрація препарату перебуває в межах 3–5 ч, що більше, ніж у інших статинів (зазвичай менше 3 ч). Стартова доза розувастатина складає 5–10 мг, а терапевтичний ефект з'являється протягом першої неділі після початку терапії. А через два тижні ефект лікування досягає 90%. Максимальна дія препарату реєструється зазвичай до четвертого тижня і підтримується при постійному прийомі.

Так, було доведено, що розувастатин в дозі 10 мг/добу зменшує рівень ХС ЛПНЩ на 50% (приблизно на 2,1 ммоль/л при середньому рівні ХС) і призводить до підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 8–14% [14–17]. На відміну від ловастатина, симвастатина і аторвастатина, піддається мінімальному метаболізму в печінці. Приблизно 90 % виводиться в незміненому виді через кишечник, приблизно 5 % виводиться в незміненому виді нирками.

Наявні переваги розувастатина, в порівнянні з іншими статинами, викликані його здатністю більшою мірою взаємодіяти з Гмг-коа-редуктазою, що пов'язане з вищою афінністю до активного

центру цього ензима [18]. За даними клінічних досліджень і маркетингових спостережень, було показано, що препарат добре переноситься. Серйозні несприятливі явища, такі як міопатія (<0,1%), рабдоміоліз (<0,01%) або гепатит (<0,01%), у край рідкісні при лікуванні в добовій дозі 5–20 мг [20,21]. Під час прийому розувастатину був зареєстрований низький відсоток появи протеїнурії (0,2–1,2%). За даними цих досліджень, протеїнурія була скороминущою і не була пов'язана з порушенням функції нирок [20,21].

Ліпідзнижуюча терапія стала найважливішим компонентом в лікуванні та профілактиці захворювань, пов'язаних з атеросклерозом. Так, в крупній клінічній програмі GALAXY було проведено 18 багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень із застосуванням статинів для вивчення зв'язку між оптимальним контролем ліпідів, атеросклерозом, серцево-судинною захворюваністю і смертністю [13]. Дослідження поділялося на три великі категорії: 1) вивчення впливу розувастатину на ліпіди і маркери запалення: COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, POLARIS, PULSAR, STELLAR; 2) вивчення впливу розувастатину на атеросклеротичне ураження коронарних і сонних артерій: ASTEROID, METEOR, ORION; 3) вивчення впливу розувастатину на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, серцево-судинну і загальну смертність: AURORA, CORONA, JUPITER. У ході реалізації програми GALAXY були показані переваги розувастатину у нормалізації показників ліпідного обміну, маркерів запалення та зворотного розвитку атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження JUPITER оцінювало, чи знижує терапія розувастатином (20 мг/добу) порівняно з плацебо частоту основних кардіоваскулярних подій [24]. Було показано позитивний вплив розувастатину на прогноз в осіб з вже наявними ССЗ; зниження захворюваності та смертності, в групі пацієнтів, асоційованої з серцево-судинними подіями. При аналізі 15 548 пацієнтів, що брали участь в дослідженні JUPITER, з'ясувалося, що частота судинних подій серед осіб, які отримували розувастатин, зменшилася на 55 %, а рівень ЛПНЩ був < 1,8 ммоль/л. У даному дослідженні розувастатин довів ефективність, як препарат для первинної профілактики серцево-судинних ускладнень.

Крім доведеної гіполіпідемічної дії розувастатин володіє безліччю інших терапевтичних властивостей, так званих «плейотропних

ефектів» [25]. Так, розувастатин нормалізує функцію ендотелію, що викликано безпосереднім впливом на ендотелій. Розувастатин інгібує агрегацію тромбоцитів внаслідок зміни вмісту ХС в їх мембрані, і зниження вмісту ізопростаноїдів, що є маркерами оксидативного стресу і сильними активаторами тромбоцитів. Розувастатин пригнічує експресію інгібітора активатора плазміногену-1 на поверхні гладком'язових клітин і підсилює експресію тканинного активатора плазміногену на поверхні ендотеліальних клітин, причому даний ефект є дозозалежним. Наявні антитромботичні властивості вкрай важливі, тому основною причиною смертності при ССЗ є саме прояви атеротромбозу. Було доведено, що головним фактором гострого коронарного синдрому в більшості випадків є «нестабільні» атеросклеротичні бляшки, які містять велику кількість клітин запалення. З урахуванням цього, особливу цінність становлять дослідження, присвячені впливу статинів на запалення.

Так, було показано, що розувастатин зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію у відповідь на вплив прозапальних медіаторів (фактор активації тромбоцитів, лейкотрієн В4).

На Україні розувастатин зареєстрован і з успіхом застосовується протягом останніх кількох років. Поява розувастатину дає підставу припускати, що це ефективний засіб для лікування і профілактики ССЗ. Також, завдяки появі дженериків, стало доступним застосування препарату широкому колу пацієнтів. Розувастатин є з повним набором дозувань (5, 10, 20 і 40 мг), що полегшує підбір дози і застосування препарату в різних клінічних ситуаціях, що підвищує прихильність пацієнта до лікування. Таким чином, розувастатин є високоефективним і безпечним лікарським засобом для первинної та вторинної профілактики ССЗ.

Література

1. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // *Терапевтический архив*. – 2011. – № 1. – С. 7–12.
2. Forecasting the future of cardiovascular disease in the united states: a policy statement from the american heart association / P.A. Heidenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 933–944.
3. On behalf of the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P.e46–e215.

4. Management of angina pectoris. Recommendations of the Task Force of ESC // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.

5. Lifetime risk of developing coronary heart disease / D.M. Lloyd-Jones, M.G. Larson, A. Beiser [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 89–92.

6. Prospective Studies Collaboration. Collaborative overview (meta-analysis) of prospective observational studies of the associations of usual blood pressure and usual cholesterol levels with common causes of death: protocol for the second cycle of the Prospective Studies Collaboration // *J. Cardiovasc. Risk*. – 1999. – Vol. 6 (5). – P. 315–320.

7. Stamler J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease and graded? Findings in 356, 222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / J. Stamler, D. Wentworth, J.D. Neaton // *JAMA*. – 1986. – Vol. 256 (20). – P. 2823–2828.

8. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarctions in 52 countries (the INTERHEART study): case control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937–952.

9. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 336 (9493). – P. 1267–1278.

10. Grover S.A. Improving the prediction of cardiovascular risk: interaction between LDL and HDL cholesterol / S.A. Grover, M. Dorais, L. Coupal // *Epidemiol.* – 2003. – Vol. 14 (3). – P. 315–320.

11. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group / H.B. Rubins, S.J. Robins, D. Collins [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341 (6). – P. 410–418.

12. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial / S.J. Robins, D. Collins, J.T. Wittes [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285 (12). – P. 1585–1591.

13. Бритов А.Н. Клиническая, липиднормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY / А.Н. Бритов, М.П. Чурина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – № 10 (1). – С. 104–109.

14. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones, M.H. Davidson, E.A. Stain [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (2). – P. 152–160.

15. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial / P.H. Jones, D.B. Hunninghake, K.C. Ferdinand [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2004. – Vol. 26 (9). – P. 1388–1399.

16. The DISCOVERY PENTA study: a Direct Statin Comparison of LDL-C Value—an Evaluation of rosuvastatin therapy compared with atorvastatin / F.A. Fonseca, A. Ruiz, E.G. Cardona-Munoz [et al.] // *Current Medical Research & Opinion*. – 2005. – Vol. 21 (8). – P. 1307–1315.

17. MERCURY Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial / S. Stender, H. Schuster, P. Barter [et al.] // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 430–438.

18. Rubba P. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia / P. Rubba, G. Marotta, M. Gentile // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 343–352.

19. McKenney J.M. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia / J.M. McKenney // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1033–1047.

20. Grundy S.M. The issue of statin safety: where do we stand? / S.M. Grundy // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111 (23). – P. 3016–3019.

21. Safety of rosuvastatin / J. Shepherd, D.B. Hunninghake, E.A. Stein [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94 (7). – P. 882–888.

22. Department of Health & Human Sciences. Food and Drug Administration. www.fda.gov/cder/infopage. 2006. Ref Type: Electronic Citation.

23. National Lipid Association. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force / J.M. McKenney, M.H. Davidson, T.A. Jacobson, J.R. Guyton // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97 (8A). – P. 89C–94C.

24. Ridker P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2292–2297.

25. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина / В.С. Задонченко, Н.Б. Шахрай, Г.Г. Шехян [и др.] // *РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей*. – 2011. – Т. 19, № 12. – С. 772–779.

Резюме

Ліпатнікова А.С., Сабковська Х.О., Холіна О.А., Пілієва О.В. Клініко-патогенетичні особливості лікування статинами

У статті наведені оглядові дані щодо лікування і профілактики ризику ССЗ. Розглянуто наявні переваги застосування розувастатину в порівнянні з іншими статинами. Наведені дані клінічних досліджень і постмаркетингових спостережень. У результатах програми GALAXY показано переваги розува-

тину у нормалізації показників ліпідного обміну, маркерів запалення та зворотного розвитку атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях

Ключові слова: статини, лікування ССЗ, профілактика, розувастатин.

Резюме

Липатникова А.С., Сабковская К.А., Холина О.А., Пилюева Е.В. *Клинико-патогенетические особенности лечения статинами*

В статье приведены обзорные данные по лечению и профилактике риска ССЗ. Рассмотрены имеющиеся преимущества применения розувастатина, по сравнению с другими статинами. Приведены данные клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений. В результатах программы GALAXY показаны преимущества розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Ключевые слова: статини, лечение ССЗ, профилактика, розувастатин.

Summary

Lipatnikova A.S., Sabkovskaya K.A., Holina E.A., Pilieva E.V. *Clinico-pathogenetic features of statin treatment.*

This article provides an overview on treatment and prevention of CVD risk. Considered existing advantages of rosuvastatin as compared to other statins. Bringing data from clinical studies and post-marketing observations. In the results of the program GALAXY shows the benefits of rosuvastatin in normalizing lipid metabolism, markers of inflammation and regression of atherosclerosis in the coronary and carotid arteries.

Key words: statins, treatment of CVD, prevention, rosuvastatin.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.М. Колчін

УДК 616.314.17-008.1:616-001.34]-036-092-084-08

КЛІНІЧНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ПАРОДОНТУ СЕРЕД ОСІБ, ЯКІ МАЮТЬ ПРОФЕСІЙНИЙ КОНТАКТ З ВІБРАЦІЄЮ

І.І. Соколова, М.А. Капша

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вступ

Для ранньої діагностики та оцінки ризику формування патології пародонту у осіб, які мають професійний контакт з вібрацією першочергове значення має урахуванням комплексу несприятливих факторів. Оскільки, вібраційна хвороба (ВХ) по суті своїй багатфакторна, то і прогнозування ризику повинно здійснюватися при врахуванні цих обставин. Проведення комплексних профілактичних медичних обстежень осіб, які мають професійний контакт з вібрацією та клінічного моніторингу хворих на ВХ повинні враховувати чинники внутрішнього та зовнішнього середовища, що також потребує комплексної оцінки наявних несприятливих факторів.

Як показано у [1-6], існує ціла низка інформативних показників стоматологічного статусу, яким властива різна діагностична цінність відносно ВХ. А тому, актуальною проблемою, яка потребує подальшого вирішення залишається обґрунтування розробка та впровадження алгоритмів та оцінки ризику формування патології пародонту з урахуванням стоматологічного статусу (СС). Власне, мова йде про розробку раціональної системи обліку та оцінки показників стоматологічного статусу з розподілом обстежених на групи ризику для спрямованої активної профілактики та діагностики, тобто експертно - діагностичної та корекційно-терапевтичної системи.

Аналіз способів прогнозування, які використовуються у клінічній практиці та у наукових дослідженнях виявив, що суть існуючих способів зводиться до знаходження вагового коефіцієнту для кожного показника СС з подальшою розробкою прогностичної таблиці; з метою індивідуального прогнозування використовуються: дискримінантні коефіцієнти, логарифмовані коефіцієнти, нормовані інтенсивні показники захворюваності [2, 6, 9].