

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ВПЛИВ КОРОТКОТРИВАЛОГО ЗНИЖЕННЯ ЛІПІДІВ КРОВІ ЗА ДОПОМОГОЮ АТОРВАСТАТИНУ* НА ТОВЩИНУ ІНТИМИ-МЕДІЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ В ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ: ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

M. Davis, A. S. Atwal, D. R. Nair et al.
Current Medical Research and Opinion 2000; 16(3):198-204

Було досліджено ефект короткотривалого зниження ліпідів крові (за допомогою аторвастатину в дозі 20 мг/день) на товщину інтими-медії загальної сонної артерії (TIM) у пацієнтів з ураженням периферичних артерій (n = 12). Аналізи крові на ліпіди натще і виміри TIM виконали до і через 8 тижнів лікування. Рівень загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХЛНГ) знизився суттєво — відповідно на 27% (p < 0,0005) і 41% (p < 0,001). Короткотривале зниження ліпідів супроводжувалось суттєвим (p < 0,001) зменшенням на 15,3% TIM загальної сонної артерії.

Вступ

У багатьох великих рандомізованих дослідженнях засвідчено, що застосування статинів зумовлює суттєве зниження рівня холестерину і має безсумнівний позитивний ефект на частоту виникнення інсультів і загальну смертність. Статини знижують ризик інсульту на 29% і загальну смертність на 22%. Ризик інсульту знижується завдяки запобіганню атеросклерозу в екстракраніальних артеріях або його зворотному розвитку.

Товщина інтими-медії сонної артерії (TIM) є сильним предиктором серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Наприклад, у дослідженні "Ризик атеросклерозу в популяції" (ARIC) за 15 792 чоловіками і жінками віком 45—64 роки стежили в середньому 4,7 року, контролюючи частоту виникнення серцевих захворювань. Виявили позитивний зв'язок між TIM та ішемічною хворобою серця у молодших суб'єктів. В іншому дослідженні TIM прямо корелювала із зростанням ризику інфаркту міокарда й інсульту в старших пацієнтів без анамнезу серцево-судинних захворювань.

Кілька недавніх досліджень засвідчили зв'язок між підвищеним загальним холестерином і атеросклерозом сонних артерій. TIM можна зменшити за допомогою ліпідознижуючих препаратів. Наприклад, Furberg зі співавт. засвідчили, що трирічне застосування ловастатину призвело до суттєвої регресії (p < 0,001) TIM сонної артерії, а також до зменшення серцево-судинних ускладнень (p < 0,04) і смертності (p < 0,02). Аналогічно дослідження LIPID засвідчило, що чотирирічне застосування правастатину суттєво зменшило TIM загальної сонної артерії (p < 0,0001).

* Оригінальна розробка компанії Пфайзер. В Україні аторвастатин зареєстрований і продається під назвою ЛІПРИМАР.

** Скорочений виклад.

У цьому дослідженні ми вивчили зв'язок між короткотривалим ліпідознижуючим лікуванням і ТІМ сонної артерії у пацієнтів з доведеним ураженням периферичних артерій і без патології сонних артерій. Інші дослідники довели, що пацієнти з ураженням периферичних артерій порівняно з контролем мають більшу ТІМ сонної артерії. Ми висунули гіпотезу, що короткотривала (8 тижнів) агресивна ліпідознижуюча терапія не лише знизить рівень загального холестерину, а також зменшить ТІМ сонної артерії.

Пацієнти і методи

З амбулаторних пацієнтів вибрали 12 учасників дослідження, які мали первинну гіперхолестеринемію й ураження периферичних артерій. Кров на аналізи брали після 14 годин посту. Пацієнтів залучали в дослідження у тому випадку, коли вони мали первинну гіперліпідемію і не отримували жодного гіполіпідемічного медикаменту. Метаболічні і гемодинамічні параметри визначали до лікування і після 8 тижнів лікування аторвастатином у дозі 20 мг/день.

Оцінка товщини інтими-медії (ТІМ) загальної сонної артерії

За допомогою стандартного ультразвукового апарата отримували двомірне зображення правої загальної сонної артерії на 2 см проксимально від біфуркації в ділянці судини без атеросклеротичної бляшки. Вимір ТІМ робили три рази й обчислювали середнє значення.

Результати

Через 8 тижнів лікування аторвастатином індекс гомілка—плече і відстань, яку пацієнти могли пройти, не змінилися.

На показники загального аналізу крові лікування аторвастатином не вплинуло. До лікування і після лікування показники функції нирок, печінки і щитовидної залози не змінилися. Фібриноген плазми, концентрація креатиніну й активність креатинкінази також не змінилися.

Після 8 тижнів лікування виявили суттєве зниження загального холестерину (27%), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХЛПНГ) (41%) і тригліцеридів (25%) (див. табл.). До лікування усі пацієнти мали рівень ХЛПНГ > 3 ммоль/л, а після 8 тижнів лікування аторвастатином 11 з 12 пацієнтів досягли рівня ХЛПНГ 3 ммоль/л; досягати при гіполіпідемічному лікуванні цього рівня рекомендує британський гайдланс. Холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХЛПВГ) суттєво не

Таблиця.

Профіль ліпідів натще до і після 8 тижнів лікування аторвастатином (20 мг/день)

Профіль ліпідів натще	Загальний холестерин (ммоль/л)	Холестерин ЛПВГ (ммоль/л)	Холестерин ЛПНГ (ммоль/л)	Тригліцериди (ммоль/л)
До аторвастатину	6,2 (5,5–7,8)	1,7 (0,8–2,3)	3,9 (3–5,3)	1,9 (0,8–5,7)
Після аторвастатину	4,5 (3,4–5,8)	1,6 (0,8–2,2)	2,3 (1,8–3,5)	1,4 (0,6–3,2)
Достовірність	p < 0,0005	НД	p < 0,001	p < 0,04

змінився. Однак співвідношення ХЛПНГ/ХЛПВГ, яке є добре відомим індексом серцево-судинного ризику, суттєво поліпшилось ($p = 0,007$).

Середня ТІМ загальної сонної артерії через 8 тижнів лікування суттєво зменшилась на 15,3% з 0,98 мм до 0,83 мм ($p < 0,001$).

Обговорення

Як ми й очікували, аторвастатин суттєво знизив рівні холестерину ЛПНГ і тригліцеридів. Ми також виявили, що лише після 8 тижнів лікування ТІМ загальної сонної артерії суттєво зменшилась ($p < 0,001$). У попередніх дослідженнях Furberg зі співавт. і MacMahon зі співавт. засвідчили суттєву регресію ТІМ сонної артерії при лікуванні статинами, але лікування тривало кілька років. В інших дослідженнях також доведено користь тривалого застосування статинів щодо сповільнення розвитку екстракраніального атеросклерозу (PLAC-II, CAIUS, KAPS). Ми вважаємо, що аторвастатин викликає швидке зменшення ТІМ і цей ефект, імовірно, буде зберігатись кілька років.

У дослідженні LIPID, в яке залучали пацієнтів після інфаркту міокарда, виявили суттєве зниження ризику інсульту, а також серцево-судинної захворюваності і смертності. У цьому ж дослідженні з'ясували, що чотирирічне застосування правастатину викликало суттєве зменшення ТІМ. І навпаки, у пацієнтів, що отримували плацебо, ТІМ збільшилась. Тобто цілком імовірно, що зменшення ТІМ є маркером ефективності лікування (вплив на захворюваність/смертність). У дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) зниження холестерину протягом 5 років супроводжувалось значним зменшенням на 48% ($p = 0,009$) появи нових шумів над сонними артеріями або погіршення старих шумів. Ці знахідки супроводжувались суттєвим зменшенням на 30% ($p = 0,024$) комбінованої кінцевої точки транзитного порушення мозкового кровообігу й інсульту. Ці дані свідчать, що лікування симвастатином поліпшує реологію сонної артерії, а це виливається в позитивні клінічні наслідки, принаймні у пацієнтів з доведеною ІХС.

Молекулярний механізм, завдяки якому досягається швидке зменшення ТІМ сонної артерії, впливає з роботи Igarashi зі співавт. Вони засвідчили на моделі кролика, що церивастатин запобігає накопиченню макрофагів в інтимі, а цей ефект сприяє сповільненню потовщення інтими.

Швидкий вплив на ТІМ у нашому дослідженні корелює з даними, отриманими на функціональному рівні. Наприклад, O Driscoll зі співавт. засвідчили, що ендотеліальна функція у пацієнтів з підвищеним холестерином сироватки швидко поліпшується (в межах одного місяця від призначення симвастатину). Аналогічне поліпшення ендотеліальної функції виявили через 6 тижнів застосування правастатину.

Імовірність судинних ускладнень і смерті серед пацієнтів з ураженням периферичних артерій є вищою, ніж у нормальній популяції. Принаймні 70% пацієнтів з переміжною кульгавістю мають ІХС, і протягом 10 років від судинних ускладнень (в основному ІМ і інсульту) помирає приблизно 50%, що в 3,8 рази більше, ніж серед пацієнтів без ураження периферичних артерій. Тому таким пацієнтам необхідно проводити агресивну модифікацію факторів ризику.

Нині оцінка факторів ризику й ефекту лікування ґрунтується на показниках холестерину крові. Крім того, може бути доцільним моніторувати анатомічний показник (наприклад, ТІМ), щоб переконатись, що превентивне лікування є ефективним у кожному конкретному випадку. Така пропозиція потребує подальшого підтвердження і може зумовити зменшення витрат коштів.

Отже, аторвастатин суттєво ($p < 0,001$) і швидко (за 8 тижнів) зменшив ТІМ сонної артерії. Для підтвердження цих даних нашого пілотного дослідження потрібно провести більші проспективні дослідження. Моніторування ТІМ може бути новим методом оцінки ефективності лікування в кожного конкретного хворого.

Підготував *Володимир Павлюк*

ЛІПРИМАР* (аторвастатин)

Таблетки, вкриті оболонкою, 10, 20 і 40 мг.

Покази: первинна гіперхолестеринемія, гетерозиготна сімейна і несімейна гіперхолестеринемія, комбінована (змішана) гіперліпідемія (Фредріксонівський тип IIa і IIb); підвищені рівні тригліцеридів у плазмі (Фредріксонівський тип IV), дисбеталіпопротеїнемія (Фредріксонівський тип III), гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. **Дозування і застосування.** Пацієнт повинен дотримуватись гіпохолестеринемічної дієти. Звичайна початкова доза становить 10 мг/день. Терапевтична доза 10—80 мг/день. Препарат можна приймати в будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Після початку лікування і/або під час титрування Ліпримару рівні ліпідів треба визначати протягом 2—4 тижнів, відповідним чином повинна добиратись доза. При первинній гіперхолестеринемії і змішаній (комбінованій) гіперліпідемії звичайна доза становить 10 мг/день (Рекомендації ЄАА). При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії ефективна доза в дорослих становить 80 мг/день. Застосування препарату в дітей не вивчали. При нирковій недостатності і в літніх хворих застосовують стандартну дозу. **Протипокази.** Гіперчутливість, захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле підвищення рівнів трансаміназ сироватки, вагітність, лактація. Призначати жінкам дітородного віку можна лише за умови дотримання адекватної контрацепції. **Особливості застосування.** Через можливі порушення функції печінки за пацієнтами треба спостерігати. Застосовувати треба обережно у пацієнтів, які страждають від алкоголізму або мають захворювання печінки в анамнезі. Можливий розвиток міопатії. Лікування треба припинити при суттєвому підвищенні рівнів КФК, при діагностуванні міопатії або при підозрі на міопатію. Ризик розвитку міопатії зростає при одночасному застосуванні з іншими препаратами. Лікування треба припинити у пацієнтів з гострими серйозними станами, які допускають розвиток міопатії або мають фактори ризику, які збільшують схильність до ниркової недостатності, вторинної відносно рабдоміолізу. Перед початком лікування Ліпримаром треба зробити спробу контролювати гіперхолестеринемію за допомогою дієти, фізичних вправ і зниження ваги тіла у хворих з ожирінням, а також за допомогою лікування інших медичних станів. Ліпримар може викликати підвищення рівнів КФК і трансаміназ. Пацієнти повинні відразу повідомити про незрозумілі м'язові болі, в'ялість або слабкість, які супроводжуються нездужанням і лихоманкою. **Взаємодії з ліками.** Ризик розвитку міопатії збільшується при одночасному прийомі Ліпримару з циклоспорином, фібратами, еритроміцином, азольними антимікотиками або ніацином. Антациди, які містять магній або алюмінію гідроксид, і троглітазон можуть знижувати концентрації аторвастатину в плазмі, однак це не порушує зниження рівнів ЛПНГ. Колестипол може знижувати концентрацію аторвастатину, але ліпідознижуючий ефект цієї комбінації сильніший, ніж при застосуванні цих препаратів кожного окремо. Еритроміцин/klarитроміцин можуть підвищувати рівні аторвастатину. Аторвастатин може підвищити рівні дигоксину, норетиндрону і етинілестрадіолу. **Небажані ефекти.** У клінічних дослідженнях найчастіше спостерігали: запор, метеоризм, диспепсію, біль у животі, біль голови, нудоту, міальгію, астенію, діарею і безсоння. Ангіоневротичний набряк, корчі м'язів, міозит, міопатію, парестезію, периферичну невралгію, панкреатит, гепатит, холестатичну жовтяницю, анорексію, блювання, випадіння волосся, свербіння, висипку, імпотенцію, гіперглікемію і гіпоглікемію також реєстрували у клінічних дослідженнях, але причинно-наслідковий зв'язок не встановили. Після появи препарату на ринку відзначали: алергічні реакції (у тому числі анафілаксію і кропивницю), бульозну висипку (у тому числі багатоформну еритему, синдром Стівена-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз), рабдоміоліз і тромбоцитопенію. Не всі перераховані реакції були причинно пов'язані з прийомом аторвастатину.

Перед призначенням, будь ласка, ознайомтесь з повною інформацією щодо застосування. Додаткова інформація надається на вимогу.

Адреса компанії: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
Представництво в Україні:
01004 Київ, Україна
вул. Червоноармійська 44, офіс 4
Тел.: (044) 246 63 92/93/94
Факс: (044) 246 57 45



*Торгова марка
IPI No.193, February 1, 1999