

Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования “TREAT TO GOAL”)

В.О. Константинов от коллектива исследователей*

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

Potential and methods of target cholesterol level achievement in daily clinical practice: results of the Russian multi-centre observational study “TREAT TO GOAL”

V.O. Konstantinov, on behalf of the Study Work Group*

I.M. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia

Цель. Изучить возможные подходы к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперхолестеринемией (ГХС), получающих статины, но не достигающих целевых значений общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в рамках повседневной клинической практики.

Материал и методы. Проект “Treat To Goal” — наблюдательное исследование, в котором приняли участие 10 клинических центров в 6 городах РФ. В исследование были включены 712 пациентов с ИБС + ГХС (386 мужчин и 324 женщины, средний возраст 59 лет), получающих статины с целью вторичной профилактики, но не достигающих целевых значений ОХС и ХС ЛНП.

Результаты. Модификация гиполипидемической терапии с целью достижения целевых уровней ОХС осуществлялась следующим образом: у 42,4 % пациентов предпочтение было отдано новому статину; у 32,1 % — проводилось титрование дозы “старого” статина; у 25,5 % пациентов к терапии статинами был добавлен эзетимиб. Там, где проводилось титрование дозы статина, целевого уровня ОХС достигли лишь 33,5 % пациентов, при назначении нового статина — 37,4 %, а при добавлении эзетимиба — 50,4 %. Все три вида модификации терапии характеризовались хорошей переносимостью и безопасностью.

Заключение. Комбинированная гиполипидемическая терапия эзетимибом и статином представляет собой наиболее рациональный вариант лечения пациентов с ИБС + ГХС, у которых обычными средствами не удается добиться достижения целевых значений липидных показателей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, российское наблюдательное исследование по вторичной профилактике ишемической болезни сердца, целевые уровни липидных показателей крови, рациональная модификация гиполипидемической терапии, эзетимиб.

Aim. To study potential therapeutic approaches to the management of coronary heart disease (CHD) patients with hypercholesterolemia (HCH), who receive statins, but do not achieve target levels of total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) in daily clinical practice.

Material and methods. The research project “Treat To Goal” is an observational study, involving 10 clinical centres in 6 Russian cities. In total, the study included 712 patients with CHD and HCH (386 men and 324 women; mean age 59 years), who received statins as secondary prevention measure, but did not achieve target levels of TCH and LDL-CH.

Results. In order to achieve target TCH levels, the lipid-lowering therapy was modified as follows: 42,4 % patients were administered a new statin; in 32,1 %, the “old” statin dose was titrated; in 25,5 %, statin therapy was combined with ezetimibe. The target TCH levels were achieved, respectively, in 33,5 %, 37,4 %, and 50,4 % of the patients. All three types of therapy modification were well tolerated and safe.

©Константинов В.О., 2011
E-mail: atherosclerosis@mail.ru
Тел./факс: (812) 447 7569
Тел. моб. +7 921 948 7231

[Константинов В.О. — профессор кафедры госпитальной терапии ГОУВПО СПбГМА им. И.И.Мечникова, руководитель Центра профилактики и лечения атеросклероза].

Conclusion. Combined lipid-lowering therapy with ezetimibe and statins is the optimal treatment option for Russian patients with CHD and HCH, who otherwise cannot achieve the target levels of blood lipids.

Key words: Coronary heart disease, dyslipidemia, Russian observational study on secondary prevention of coronary heart disease, target levels of blood lipids, rational modification of lipid-lowering therapy, ezetimibe.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются главной причиной смертности и инвалидизации населения. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), смертность от ССЗ в мире составляет 30 %, в то время как суммарная смертность от рака, респираторных заболеваний и сахарного диабета — 27 % [1]. Следует особо подчеркнуть, что ~ 80 % сердечно-сосудистых смертей приходится на страны с низкими и средними доходами населения [1], к числу которых относится Россия.

Нет сомнений, что коррекция дислипидемии (ДЛП) — ключевое звено в мультифакториальном подходе к профилактике ССЗ. Что касается инструмента, используемого в борьбе с ДЛП, то здесь бесспорным фаворитом выступают ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины). Последний мета-анализ 26 рандомизированных исследований с использованием статинов с участием 170 тыс. пациентов, показывает, что снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л в течение 5 лет приводит к уменьшению частоты “больших” сердечно-сосудистых событий (ССС) в среднем на 21 % ($p < 0,0001$) [2]. Одновременно не следует забывать, что применение статинов может вызывать побочные эффекты (ПЭ), включая миопатию, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение печеночных трансаминаз, бессонницу, головную боль, парестезии и аллергические реакции [3]. Что касается риска рабдомиолиза — самого грозного осложнения статиновой терапии, то он колеблется от 0,44 на 10 тыс. пролеченных пациентов для симвастатина, аторвастатина и правастатина до 5,34 на 10 тыс. — для цериастатина, в настоящее время снятого с производства [4].

Несмотря на высокую гиполипидемическую эффективность статинов, многие больные ишемической болезнью сердца (ИБС), а также лица с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) не достигают целевых уровней ХС ЛНП, рекомендуемых EAS (Европейским Обществом Атеросклероза) [5], NCEP (Национальной Образовательной Программой по Холестерину), США [6] и ВНОК (Всероссийским Научным Обществом Кардиологов) [7]. В одном из исследований половина пациентов, получавших начальную дозу статина, не достигала целевого уровня ХС ЛНП [8]. Интересно, что даже после модификации терапии (титрования дозы, использования других гиполипидемических средств) в течение 6 мес., у 86 % этих лиц целевой уровень ХС ЛНП так и не был достигнут. В другом исследовании, проводившемся в условиях обычной клинической практики, в течение года от начала терапии статинами 34,7 % пациентов не достигли целевых уровней общего ХС (ОХС), а 27,4 % — ХС ЛНП [9].

Целью настоящего исследования было изучить возможные терапевтические подходы к лечению пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией (ГХС), получающих ста-

тины, но не достигающих целевых значений ОХС и ХС ЛНП (в соответствии с рекомендациями ВНОК) в рамках обычной клинической практики.

Вторичной целью исследования было определить эффективность и безопасность разных вариантов гиполипидемической терапии: титрования дозы, перехода на другой статин, добавления эзетимиба (Эзетрол®, МЕРК ШАРП и ДОУМ, Швейцария) в популяции российских больных ИБС и ГХС при неэффективности начальной терапии статинами.

Материал и методы

Проект Treat To Goal (TTG) (Стремись к достижению цели) — наблюдательное исследование по изучению эффекта гиполипидемической терапии в популяции пациентов с ИБС и ГХС, уже получающих статины с целью вторичной профилактики заболевания. В ходе работы было предусмотрено два визита к врачу. На визите 1 на основании данных обследования пациента врач должен был выбрать наиболее подходящий вариант модификации гиполипидемической терапии. При этом модификацию рекомендовали проводить одним из перечисленных ниже способов:

- титровать дозу статина,
- перейти на другой статин,
- добавить эзетимиб.

На визите 2 (мес 2) для оценки эффективности и переносимости гиполипидемической терапии проводили повторное обследование пациентов, включая определение уровней ОХС, ХС ЛНП, аспартаттрансаминазы, аланинтрансаминазы, креатинфосфокиназы (АСТ, АЛТ, КФК) в сыворотке крови (все биохимические исследования проводились в локальных лабораториях). Длительность наблюдения каждого пациента составила не < 42 сут. Следует подчеркнуть, что исследование являлось наблюдательным и не предусматривало какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику, в т.ч. применения изучаемой терапии или специальных методов диагностики. В настоящий проект включали только тех пациентов, которые согласились на участие в нем и подписали форму информированного согласия.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–75 лет;
- Установленный диагноз ИБС;
- Предшествующее (по крайней мере, в течение 1 мес. до включения в настоящее исследование) лечение статином;
- Уровни ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови на фоне терапии статином выше рекомендованных целевых значений: ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л; ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л;
- Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерием исключения служили противопоказания к применению статинов и эзетимиба в соответствии с действующими в РФ инструкциями по медицинскому применению этих лекарственных средств.

Таблица 1

Значения ОХС и ХС ЛНП в начале исследования (1) и на момент его окончания (2)

Показатель	n	Среднее	Ст. откл.	Мин.	Макс.	25 процентиль	Медиана	75 процентиль
ОХС (1)	557	6,36	1,19	3,9	14,7	5,5	6,2	6,99
ХС ЛНП (1)	557	4,17	1,04	1,38	9,57	3,41	4,02	4,69
ОХС (2)	555	4,86	1,06	2,5	9,39	4,18	4,8	5,47
ХС ЛНП (2)	556	2,91	0,92	0,9	7,02	2,33	2,75	3,4

Всего в исследование предполагалось включить 750 пациентов с установленным диагнозом ИБС + ГХС. Учитывая его наблюдательный характер, а также то, что работа не предполагала оценку специфической гипотезы, статистический расчет необходимого объема выборки не проводился. Предполагаемое число пациентов было рассчитано на основе возможностей каждого врача-исследователя в условиях реальной клинической практики (в частности, с учетом необходимости покупки лекарственных препаратов за счет средств пациента), а также необходимости получения данных по безопасности проводимой терапии. В итоге в исследование были включены 712 пациентов.

Статистическому анализу были подвергнуты все доступные данные. Для оценки качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели (% от числа наблюдений). Количественные переменные характеризовались средними величинами, стандартными отклонениями, медианами и диапазонами значений. Статистическое сравнение изменений количественных показателей эффективности и безопасности относительно исходных параметров проводилось с помощью параметрических методов. Если отличия от нормального распределения оказывались статистически значимыми, применяли непараметрический подход. Статистическое сравнение изменений количественных показателей во времени в ходе терапии выполняли с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия знаковых рангов Уилкоксона. Статистическая значимость изменений во времени качественных показателей проверялась с помощью критерия Мак-Намара для дихотомических переменных и теста маргинальной гомогенности для качественных показателей с числом градаций > 2. Статистическое сравнение средних изменений для количественных непрерывных переменных эффективности между тремя параллельными терапевтическими группами (гр.) проводили методом анализа вариаций ANOVA. Если при этом нулевую гипотезу о равенстве всех средних изменений в терапевтических гр. удавалось отвергнуть ($p < 0,05$), последующие сравнения между гр. проводились с помощью теста

Геймса-Ховелла (Games-Howell). Этот тест был выбран для post hoc сравнений, поскольку в ходе анализа была отвергнута нулевая гипотеза об однородности дисперсий в сравниваемых терапевтических гр. ($p < 0,05$). Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливается на уровне 5 %.

Результаты и обсуждение

В исследовании ТТГ приняли участие 10 клинических центров в 6 городах Российской Федерации (Москве, Санкт-Петербурге, Сургуте, Ханты-Мансийске, Екатеринбурге и Ярославле). Среди 712 включенных в исследование пациентов 386 мужчин (54,2 %) и 324 женщины (45,5 %) со средним возрастом 59 лет, варьируя от 27 до 77 лет. На момент включения чуть более половины (52 %) обследуемых работали, при этом 48,4 % из числа работающих были служащими или специалистами; 20,8 % пациентов — пенсионерами.

Средняя длительность ИБС по данным опроса составила 63,7 мес. (> 5 лет), варьируя от 1 года до 35 лет. При этом 36,8 % пациентов перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), 18,4 % — операции реваскуляризации. Анамнез ГХС оказался немного более коротким — 52,67 мес. (4,3 года). Более половины (52,7 %) обследованных имели другие манифестации атеросклероза, из них наиболее частой было поражение мозговых артерий (47,2 %); у 13,6 % обследованных — атеросклероз артерий нижних конечностей. При этом мозговой инсульт (МИ) перенесли 7,5 %; у такого же числа обследованных в анамнезе были транзиторные ишемические атаки (ТИА). Значительно реже (1 %) встречались такие осложнения атеросклероза как поражение аорты и аортального клапана. Интересным наблюдением было то, что почти у половины (46,8 %) обследованных имел местоотяженный по ранней ИБС (< 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин) семейный анамнез.

Исходя из критериев включения в исследование, все пациенты лечились статинами, но не достигли целевых значений ОХС (< 4,5 ммоль/л) и/или ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л). При этом спектр используемых статинов был следующим. Как и следовало ожидать, самым «популярным» из этой гр. препаратов оказался симvastатин, который на момент включения в исследование принимали 61,9 % обследованных. Значительно реже использовали аторvastатин (21,5 %) и розувastатин (12,6 %). Что касается ловастатина и флуvastатина, то частота приема этих препаратов не превышала 2 %, а правастатин принимал 1 больной (0,2 %). Следует отметить, что если средние дозировки аторvastатина и розувastатина в начале исследования были минимальными (10 мг/сут.), то начальная доза симvastатина составила 20 мг/сут. Длительность терапии статинами колебалась от 0,25 мес. до 168 мес. (в среднем 15,9 мес.). Важно, что, по мнению исследователей, подавляющее большинство (98,7 %) пациентов лечение статинами переносили хорошо и только у одного

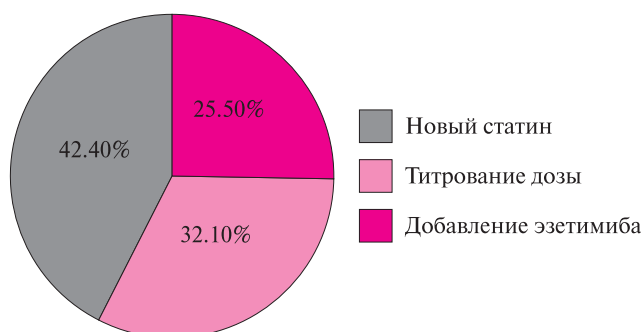


Рис. 1 Распределение пациентов в зависимости от терапевтических подходов к достижению целевых уровней ОХС.

Таблица 2

Липидные показатели крови в гр. различных терапевтических вмешательств с целью достижения целевых уровней в начале (1) и в конце (2) исследования

Группа	Показатель	ОХС (1)	ХС ЛНП (1)	ОХС (2)	ХС ЛНП (2)
Титрация	Среднее	6,25	4,17	4,96	2,99
	Ст. откл.	0,99	0,95	1,08	0,87
	N	179	179	179	179
Новый статин	Среднее	6,34	4,17	4,85	2,93
	Ст. откл.	1,11	1,01	1,05	0,95
	N	236	236	235	235
Эзетимиб	Среднее	6,52	4,18	4,76	2,79
	Ст. откл.	1,50	1,21	1,04	0,92
	N	142	142	141	142
Вся группа	Среднее	4,36	4,17	4,86	2,91
	Ст. откл.	1,19	1,04	1,06	0,92
	N	557	557	555	556

пациента (0,2 %) переносимость этих препаратов оказалась неудовлетворительной.

Представляли интерес сведения о соблюдении пациентами гиполипидемической диеты. Оказалось, что только 14,6 % обследованных на момент включения придерживались диеты с пониженным содержанием животных жиров и ХС. В то же время 58,8 % пациентов делали это не регулярно, а 26,6 % и вовсе не соблюдали диету. Интересно, что к концу исследования 35,6 % пациентов стали соблюдать диету регулярно; еще 57,8 % — периодически и только 6,7 % обследованных так и не изменили свои привычки питания. Примерно такая же картина обнаружена в отношении физической активности (ФА). К людям с ФА отнесли себя 8,9 % обследованных, а 55,1 % считали, что ведут сидячий образ жизни.

У большинства пациентов (64,6 %), принявших участие в исследовании, были найдены те или иные сопутствующие заболевания. Самой частой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) в ~ 90 % случаев. Сахарный диабет (СД) был зарегистрирован у 18,3 % пациентов. ~ 40 % пациентов имели ту или иную степень ожирения (Ож); среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило на момент включения 29,18 кг/м². К концу исследования значение ИМТ несколько снизилось и составило 28,96 кг/м², при этом различия между визитами оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Была проанализирована частота некоторых факторов риска (ФР) ИБС среди включенных в исследование. Оказалось, что регулярно курят 23,8 % обследованных, еще у 24,1 % фактор курения имел место в анамнезе и 52,2 % никогда не курили. Почти половина пациентов (48,5 %) по данным опроса не употребляла алкоголь совсем, 36,5 % употребляли алкоголь в умеренных количествах (< 2-х стандартных доз алкоголя в сут.) и лишь 3 % пациентов считали, что злоупотребляют алкоголем (\geq 5 стандартных доз алкоголя в сут.). Этим данным, по всей видимости, трудно доверять, т. к. в конце исследования 60,3 % пациентов сообщили, что не употребляют алкоголь совсем, 29,7 % отнесли себя к употребляющим алкоголь умеренно и лишь 1 % к злоупотребляющим алкоголем.

Анализ получаемой пациентами сопутствующей терапии показал следующее: 19,5 % принимали аспирин, 4,1 % — клопидогрел. Самыми популярными β -адреноблокаторами (β -АБ) оказались бисопролол (8,2 %) и метопролол (8,4 %); 1,4 % назначали небиволол.

Амлодипин в монотерапии получали 4,3 % обследованных. Наиболее популярным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) оказался эналаприл (5,4 %), 1,7 % пациентов использовали его вместе с гипотиазидом; далее следовал периндоприл (4,1 %) и его комбинация с индапамидом (1,9 %). Что касается блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР), то частота их приема в обследуемой популяции не превышала 1 %.

Эффективность исследуемой гиполипидемической терапии оценивали у 557 пациентов (таблица 1), 155 больных были исключены из анализа по тем или иным причинам. К ним, в частности, относились такие нарушения протокола как "двойная модификация" терапии, т. е. одновременное назначение нового статина и добавление эзетимиба, или увеличение дозы статина в сочетании с добавлением эзетимиба ($n=95$); самостоятельная отмена пациентами гиполипидемической терапии ($n=26$); отсутствие модификации гиполипидемической терапии на визите 1 ($n=14$), отсутствие исходной терапии статинами ($n=10$), другие причины ($n=10$). На момент включения в исследование средний уровень ОХС составил 6,36 ммоль/л (3,9–14,7 ммоль/л), в то время как к концу исследования он снизился примерно в 1,3 раза — до 4,86 ммоль/л (2,5–9,39 ммоль/л).

Среднее содержание ХС ЛНП на момент включения в исследование составляло 4,17 ммоль/л (1,38–9,57 ммоль/л), к моменту его окончания он снизился в 1,7 раза — до 2,91 ммоль/л (0,9–7,02 ммоль/л). При этом различия между уровнями ОХС и ХС ЛНП на визитах 1 и 2 были статистически значимыми ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что целевые уровни ОХС и ХС ЛНП были достигнуты к концу исследования у 39,5 % и 33,6 % пациентов, соответственно, что значительно ниже, чем в аналогичных зарубежных исследованиях [8,9], но соответствует данным, полученным ранее на российской популяции [10].

Распределение обследованных в зависимости от вида терапевтического подхода к достижению целевых уровней ОХС и ХС ЛНП представлено на рисунке 1. Наибольшее число пациентов (236 или 42,4 % от общего числа) оказалось в гр., где предпочтение было отдано новому статину; у 179 больных (32,1 %) проводили титрование (в сторону увеличения) дозы "старого" статина; у 142 пациентов (25,5 %) к терапии статином был добавлен эзетимиб. Следует обратить внимание на некоторые различия в предшествовавшей гиполипидемической терапии у больных

с разными видами терапевтических подходов. Так, в “гр. титрования дозы” наибольшее число больных (62,6 %) исходно получали симвастатин либо аторвастатин (21,2 %). Похожая картина в гр., переведенной на терапию новым статином, где симвастатин получали 74,2 %, а аторвастатин — 17,4 % пациентов. В то же время, в “гр. эзетимиба” 29,6 % пациентов в качестве предшествующей гиполипидемической терапии получали розувастатин. Как и следовало ожидать, в большинстве случаев назначенный ранее статин заменяли на более эффективный (аторвастатин — на розувастатин в 63,4 % случаев). Лишь в 29,3 % случаев аторвастатин заменили симвастатином, а еще в 7,3 % случаев — флувастатином. Флувастатин наиболее часто меняли на аторвастатин (44,4 %) и симвастатин (44,4 %); ловастатин — на аторвастатин (55,6 %) и симвастатин (33,3 %); симвастатин — на аторвастатин (57,7 %) и розувастатин (40,6 %). В гр., где к предшествовавшей терапии статином добавляли эзетимиб, 40,8 % пациентов исходно получали симвастатин, 29,6 % — розувастатин и 28,9 % — аторвастатин. Все больные из этой гр. в ходе исследования продолжали принимать тот же статин в сочетании с эзетимибом в дозе 10 мг/сут.

В таблице 2 представлена динамика показателей липидного спектра крови в зависимости от терапевтического подхода к достижению целевых уровней. Видно, что средние значения ОХС в “гр. титрования” составили 6,25 ммоль/л (4,6–9,2 ммоль/л), в “гр. назначения нового статина” — 6,34 ммоль/л (3,9–11,3 ммоль/л), в “гр. эзетимиба” — 6,52 ммоль/л (3,9–14,7 ммоль/л). К концу исследования средний уровень ОХС в “гр. титрования” снизился до 4,96 ммоль/л (2,5–8,3 ммоль/л), в “гр. назначения нового статина” — до 4,85 ммоль/л (2,5–8,5 ммоль/л), в “гр. эзетимиба” — до 4,76 ммоль/л (3,0–9,39 ммоль/л). Схожая картина наблюдалась в динамике уровней ХС ЛНП. В “гр. титрования” средний уровень ХС ЛНП на момент включения составил 4,17 ммоль/л, в конце — 2,99 ммоль/л. В “гр. назначения нового статина” средний уровень ХС ЛНП составил исходно 4,17 ммоль/л, а к концу исследования — 2,93 ммоль/л. В “гр. эзетимиба” на момент включения в исследования средний уровень ХС ЛНП составлял 4,18 ммоль/л, а к визиту 2 — 2,79 ммоль/л. Таким образом, содержание ОХС снизилось в гр., где было применено титрование дозы статина — на 20 %, в гр., где использовали новый статин, — на 22,8 % и в гр., где к лечению был добавлен эзетимиб, — на 25,76 %. Значения ХС ЛНП снизились в перечисленных выше гр. на 26,82 %, 28,55 % и 32,1 %, соответственно.

Следует особо подчеркнуть, что там, где проводилось титрование дозы статина, целевого уровня ОХС достигли только 33,5 % пациентов, а целевого уровня ХС ЛНП — 26,3 %. Несколько больший успех сопутствовал тактике назначения нового статина — 37,4 % и 34,0 %, соответственно. В противоположность этому, в гр., где к лечению статином был добавлен эзетимиб, 50,4 % пациентов достигли целевого значения ОХС (для ХС ЛНП — 42,3 %), что оказалось значимо выше, по сравнению с гр., где использовали другие терапевтические подходы ($p < 0,007$). Иными словами, наилучший терапевтический эффект был достигнут у тех пациентов, у которых к терапии статинами был добавлен эзетимиб.

Важно, что во всех трех терапевтических гр. различие между изучаемыми липидными показателями в начале и конце исследования также оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ANOVA свидетельствуют о статистически значимых различиях по изменениям ОХС и ХС ЛНП в ходе исследования между “гр. титрования” и “гр. эзетимиба” ($p = 0,001$ — для ОХС, $p = 0,023$ — для ХС ЛНП). При этом существенные различия между “гр. титрования” и “назначения нового статина” отсутствовали. Это еще раз свидетельствует о более высокой эффективности комбинированной терапии статином и эзетимибом, по сравнению с другой тактикой лечения больных ИБС и ГХС.

Одной из задач исследования было определить безопасность и переносимость примененных терапевтических подходов с целью достижения липидных показателей крови. В ходе исследования у 57 (8,0 %) больных были зарегистрированы те или иные нежелательные явления (НЯ). Следует отметить, что наиболее частым НЯ у включенных в исследование была респираторная вирусная инфекция (21,7 %); второй по частоте была диарея (11,6 %), затем следовал гастрит (7,2 %), вздутие живота (5,8 %), боль в животе (5,8 %) и повышение уровня КФК (4,3 %). В исследовании зарегистрировано 6 серьезных НЯ (8,7 % от общего числа НЯ). К их числу отнесены сердечная астма, хроническая сердечная недостаточность, гипотензия, обострение ИБС, шунтирование коронарных артерий и желудочное кровотечение. Ввиду небольшого количества серьезных НЯ существенных различий в частоте их возникновения между гр. с разными терапевтическими подходами не зарегистрировано. Подавляющее большинство НЯ были легкой (40 из 69) и средней степени тяжести (23 из 69) и лишь 6 НЯ относились к серьезным и были расценены как тяжелые. В большинстве случаев врачи-исследователи считали, что НЯ не связаны с приемом лекарственных препаратов (40 из 69). В оставшихся 29 случаях связь между возникновением НЯ и приемом того или иного лекарственного средства предполагали. Например, боли в животе, повышение уровня КФК, диарея, вздутие живота во всех случаях были расценены, как связанные с приемом препарата. Следует отметить, что практически во всех случаях, когда была указана связь НЯ с каким-либо препаратом, врачи расценили ее как возможную (13 из 29) или вероятную (14 из 29). Подавляющее большинство НЯ, возникших в ходе исследования, были достаточно кратковременными и к моменту визита 2 уже завершились. При этом средняя продолжительность НЯ в целом по гр. составила 10,1 сут., варьируя от нескольких ч до 30 сут. В подавляющем большинстве случаев исходом НЯ явилось полное выздоровление (42 случая) или улучшение состояния (15 случаев), однако был зарегистрирован и 1 случай смерти, причиной которой явилась острая сердечная недостаточность.

На момент включения в исследование уровень АЛТ был выше нормы у 16,3 % больных, в то время как к концу исследования — у 20,3 %. У 30 больных с исходно повышенной АЛТ этот показатель нормализовался к концу исследования. Уровень АСТ на момент включения был выше нормы у 18,7 % больных, к концу исследования — у 27,9 %. В случаях исходно повышенного уровня АСТ этот показатель нормализовался к концу исследования у 30 больных и остался повышенным у 103 больных. На момент включения в исследование уровень КФК был выше нормы у 5,4 % обследованных, в конце — в 9,9 % случаев. При этом у большинства ($n = 570$) уровень КФК остался нормальным и к концу исследования. Следует

подчеркнуть, что у подавляющего большинства обследованных, у которых на визите 2 регистрировалось повышение активности трансаминаз, фактически оно не превышало принятых на сегодняшний день критериев безопасности. Примененные в ходе исследования терапевтические подходы в большинстве случаев (97,5 %) характеризовались отличной и хорошей переносимостью.

Результаты российского, многоцентрового, наблюдательного исследования показали возможность разных терапевтических подходов к достижению целевых значений липидных показателей крови у пациентов с ИБС + ГХС. У 42,4 % пациентов с этой целью дозу принимаемого статина увеличили, 32,1 % больных перевели на прием нового, более эффективного статина и у 25,5 % обследуемых к уже принимаемому статину добавили эзетимиб. Необходимо отметить, что все три варианта модификации гиполипидемической терапии способствовали

значимому снижению уровней ОХС и ХС ЛНП, а также достижению целевых значений этих липидных показателей у значительной части больных. Однако наиболее выраженный эффект по снижению ОХС и ХС ЛНП и достижению целевых значений этих липидных показателей имел место в гр., где к предшествующему лечению статином был добавлен эзетимиб. Целевой уровень ОХС был достигнут в этой гр. более чем у половины пациентов. Именно комбинированная гиполипидемическая терапия эзетимибом + статином представляет собой наиболее рациональный вариант лечения российских пациентов с ИБС + ГХС, у которых обычными средствами не удастся добиться достижения целевых уровней липидных показателей крови. Примененная в ходе исследования гиполипидемическая терапия у подавляющего большинства пациентов (97,5 %) характеризовалась отличной и хорошей переносимостью.

Литература

1. Cardiovascular diseases, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/; 2009
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
3. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 57th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, <http://www.bnf.org.uk/bnf/bnf/current/33422.htm>; 2009 [accessed 30.06.09].
4. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414.
6. Expert panel on Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Диагностика и коррекция дислипидемий с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2007.
8. Foley KA, Simpson Jr RJ, Crouse III JR, et al. Effectiveness of statin titration on low density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003; 92: 79-81.
9. Phatak H, Wentworth C, Sazonov V, et al. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225-33.
10. Деев А.Д., Кухарчук В.В., Рожкова Т.А. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 6: 324-8.

Поступила 17/01-2011

*Коллектив исследователей: Свистова Е.В., Дорошенко Г.С., Поспешная Н.В., Мазуркевич С.Ю., Литвинова Г.В., Штодина Е.А., Матькина С.А., Кирсанова И.М. (поликлиника УДП РФ № 4, Москва), Демичева О. Ю. (ГКБ № 11, Москва), Барабанова Н.Г., Павлова Я.Р. (СПбГМА им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург), Рункова О.М., Сафонова Т.Ю. (ГУЗ СОКЦ "Кардиология", Екатеринбург), Майорова Т.А., Марочкина М.М. (ОКБ, Ханты-Мансийск), Григорук С.Д., Старовойтова Е.А. (СОКБ, Сургут), Чуганова А.К. (ГКБ № 79, Москва), Евдокимова А.Г. (ГКБ № 52, Москва), Барац Е.С. (ЦГБ № 7, Екатеринбург), Назарова А.В. (МУЗ КБ СМП им. Н.В.Соловьева, центр профилактики остеопороза, Ярославль)