

Рандомизированное исследование с эзетимибом, начальными дозами оригинальных статинов и их комбинации у больных ИБС с ГЛП. Часть 2. Влияние терапии на уровни СРБ и провоспалительных цитокинов

А.В. Сусеков*, М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, В.П. Масенко

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Randomised study of ezetimibe, start doses of original statins, and their combination in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia Part 2. Therapy effects on the levels of C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines

A.V. Susekov*, M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, V.P. Masenko

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Оценить влияние монотерапии оригинальными статинами и их комбинации с эзетимибом на уровни провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных (мужчины и женщины) ИБС и первичной полигенной ГЛП с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,9-4,9 ммоль/л. Была проведена монотерапия оригинальными статинами и эзетимибом 10 мг/сут. в течение 6 мес. и комбинированная терапия этими препаратами в течение 3 мес. Уровни СРБ, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МСП-1) определялись исходно и через 12, 24 нед. лечения у всех рандомизированных больных.

Результаты. Медианы исходных уровней вчСРБ в группах (гр.) монотерапии эзетимибом и оригинальными статинами составили 0,5-0,88 мг/л, через 3 мес. терапии достоверные изменения этого показателя отсутствовали. Исходно уровни ИЛ-6 в гр. монотерапии были 1,94-2,54 пг/мл, через 3 мес. лечения достигнуто недостоверное снижение на -7 — -32 %. Через 3 мес. лечения было зарегистрировано незначительное снижение содержания МСП-1 на -1,3--7,7 %, статистически незначимое. При комбинированной терапии достоверных изменений уровня вчСРБ отмечено не было, за исключением гр. с комбинированной терапией (Эзетрол+Липримар). Несмотря на то, что комбинированная терапия привела к дальнейшему снижению содержания МСП-1 на 30-78 пг/мл, эти изменения не были статистически достоверными. При межгрупповом анализе действия статинов и эзетимиба на ИЛ-6, МСП-1 статистически значимые различия между гр. отсутствовали.

Заключение. При сравнении трех режимов лечения были получены однонаправленные (снижение), но недостоверные изменения в содержании вчСРБ, ИЛ-6, МСП-1, при этом преимущества монотерапии или комбинированной терапии в течение 12-24 нед. получены не были.

Ключевые слова: статины, эзетимиб, комбинированная терапия, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: asus99@mail.ru;
Тел.: 8(495)414-69-96

[А.В. Сусеков (*контактное лицо) — в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний института, М.Ю. Зубарева — м.н.с. отдела, Т.А. Рожкова — н.с. отдела, В.П. Масенко — руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований].

Aim. To assess the effects of original statins as monotherapy or in combination with ezetimibe on the levels of pro-inflammatory cytokines and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in patients with coronary heart disease (CHD) and hyperlipidemia (HLP).

Material and methods. The study included 60 male and female patients with CHD, primary polygenic HLP, and the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) of 2,9-4,9 mmol/l. Monotherapy with original statins or ezetimibe lasted for 6 months, while the combination therapy lasted for 3 months. In all randomised patients, the levels of hsCRP, interleukin 6 (IL-6), and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) were measured at baseline, 12 and 24 weeks after the therapy started.

Results. At baseline, median hsCRP levels in the groups of Ezetrol, Zocor, Liprimar, and Crestor monotherapy were 0,5-0,88 mg/l, with no significant dynamics after 3 months of the treatment. Baseline IL-6 levels across the monotherapy groups were 1,94-2,54 pg/ml; at 3 months, there was a non-significant reduction by 7-32 %. After 3 months of the therapy, the decrease in MCP-1 levels was not statistically significant (-1,3-7,7 %). The combined therapy did not result in a significant dynamics of hsCRP concentrations, with the exception of the group receiving Ezetrol and Liprimar. Although the combined therapy further reduced MCP-1 levels (by 30-78 pg/ml), these changes were not statistically significant. No significant difference was observed across statin and Ezetrol groups in terms of their effects on IL-6 and MCP-1 levels.

Conclusion. The comparison of the three treatment schemes demonstrated similar, but not statistically significant reduction on the levels of hsCRP, IL-6, and MCP-1. No marked benefits were observed for either monotherapy or combination therapy over 12-24 weeks of the follow-up.

Key words: Statins, ezetimibe, combination therapy, pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein, hyperlipidemia, coronary heart disease.

Воспалению принадлежит ключевая роль на всех стадиях развития атеросклероза от появления эндотелиальной дисфункции (ЭД) до формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ). Изучение биомаркеров воспаления позволяет охарактеризовать патофизиологические особенности развития атеросклероза. Полученные данные учитываются специалистами в клинической практике при оценке риска развития, прогресса и осложнений атеросклероза.

Определение факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) является одним из основных результатов Фремингемского исследования. Однако в оценке риска ИБС по шкале Framingham есть некоторые ограничения. По результатам исследований существующая шкала ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была не в состоянии предсказать возникновение ИБС в 25-50 % случаев [1]. К примеру, нормальный или немного повышенный уровень общего холестерина (ОХС) отмечался у более половины пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Были проанализированы данные > 122 тыс. пациентов с ИБС из 14 международных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) [2]. По крайней мере, один из “больших” ФР: курение, гиперлипидемия (ГЛП), сахарный диабет (СД) или гипертония (АГ), был зарегистрирован у 84,6 % женщин и у 80,6 % мужчин. Из этого следует, что в ~ 20 % случаев у пациентов с ИБС не было отмечено никаких традиционных ФР (ТФР). Эти факты способствуют поиску новых маркеров, которые будут способствовать более точному определению пациентов с высоким риском развития ИБС.

В настоящее время в качестве маркеров воспаления активно изучаются белок острой фазы высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и провоспалительные цитокины (ЦК) — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), фактор некроза опухоли α (ФНО α), хемокины — ИЛ-8, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и др. ЦК являются белками, важными для регуляции фундаментальных биологических процессов, таких как воспалительные и иммунные реакции, они также вовлечены в патогенез широкого диапазона болезней, включая ССЗ. ЦК секретирует целый ряд клеток, таких как лейкоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки (ГМК) и др. Наиболее изученными в настоящее время являются провоспалительные ЦК, которые действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительную реакцию. При этом провоспалительные хемокины (хемотаксические ЦК) играют главную роль в селективном рекрутинге моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и индукции хемотаксиса. По данным многочисленных исследований отмечено, что повышенный уровень этих ЦК является отражением активности и тяжести патологического процесса. Например, по данным мета-анализа 17 проспективных эпидемиологических исследований (n=28537) было отмечено повышение риска развития ИБС — ИМ, внезапной сердечной смерти (ВСС), как при увеличении исходной концентрации ИЛ-6, так и при повышении уровня ИЛ-6 в процессе динамического наблюдения (относительный риск — ОР 3,34), при учете коррекции по ТФР различия были, по-прежнему, достоверны (p<0,05) [3]. По результатам нескольких исследований было отмечено повышение уровня MCP-1 у больных ГЛП и у лиц, перенесших острый ИМ (ОИМ). Данные

наблюдения большой когорты пациентов с ОКС ($n=2270$), которые были включены в исследование OPUS-TIMI-16 (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes — Thrombolysis In Myocardial Infarction), показали, что исходно повышенный уровень МСР-1 > 238 пг/мл был связан с увеличенным риском смерти или ИМ (даже после коррекции по ТФР атеросклероза) [4].

Другой биомаркер, известный как “золотой стандарт”, при диагностике и контроле течения инфекционных и ревматологических заболеваний — СРБ играет ключевую роль в иммунном ответе и синтезируется, главным образом, гепатоцитами, а также моноцитами/макрофагами и ГМК, в ответ на воздействие провоспалительных ЦК ИЛ-1 и ИЛ-6. Из всех вышеуказанных маркеров системного воспаления в настоящее время распространенный стандартизованный тест разработан только для измерения уровня вЧСРБ. По данным исследований было показано, что вЧСРБ является независимым предиктором ССЗ как в первичной, так и во вторичной профилактике ИБС [5–8]. К примеру, у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС уровень вЧСРБ был прогностическим маркером неблагоприятных коронарных событий [9].

Задачей настоящего исследования была оценка влияния монотерапии оригинальными статинами и их комбинации с эзетимибом на содержание ИЛ-6, МСР-1 и вЧСРБ.

В рандомизированном исследовании с эзетимибом “ЭСКАДРА” (Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления) были использованы начальные дозы оригинальных статинов и, в качестве контроля, введена группа монотерапии эзетимибом (Эзетрол®, МЕРК, США). Для критериев включения/исключения из исследования были использованы результаты анализа уровня липидов больных в MSS (Moscow Statin Survey), которые не принимали никаких гиполипидемических препаратов. Гипотеза, которая проверялась в исследовании с эзетимибом, была следующая: монотерапия оригинальными статинами и Эзетролом® 10 мг/сут. в течение 6 мес. и комбинированная терапия этими препаратами в течение 3 мес. связана с положительными плейотропными эффектами на уровень СРБ, ИЛ-6 и МСР-1.

Дизайн рандомизированного исследования с эзетимибом представлен в I части статьи. Больные, соблюдающие диету с пониженным уровнем холестерина (ХС) и не принимающие гиполипидемической терапии, после скрининга были рандомизированы на 4 группы: (1) постоянная монотерапия эзетимибом в течение 24 нед.; (2) терапия симвастатином 10 мг/сут. (Зокор, МЕРК, США); (3) аторвастатин 10 мг/сут. (Липримар, Pfizer, США); (4) розувастатин 10 мг/сут. (Крестор®, AstraZeneca, Великобритания). Через 3 мес. лечения те пациенты

в группах терапии статинами, которые достигли целевых уровней ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $< 2,5$ ммоль/л, продолжили монотерапию статинами 10 мг/сут. Пациенты, у которых через 12 нед. содержание ХС ЛНП было $> 2,5$ ммоль/л, стали получать комбинированную терапию статин 10 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. в течение следующих 12 нед. Уровни СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 определялись исходно у всех рандомизированных больных. Эти анализы повторялись через 12 и 24 нед. терапии.

Материал и методы

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС с первичной полигенной гиперлипидемией (ГЛП). Согласно критериям включения, в исследовании “ЭСКАДРА” участвовали мужчины и женщины 40–70 лет с уровнем ХС ЛНП на фоне низкохолестериновой диеты 2,9–4,9 ммоль/л, с активностью аспартатаминотрансферазы (АСТ) / аланинаминотрансферазы (АЛТ) на скрининговом визите не > 20 % от верхнего предела нормы (ВПН) и давшие информированное согласие на участие в этом исследовании. В исследование не включали пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ГХС) или вторичными дислипидемиями (ДЛП), исходным уровнем триглицеридов (ТГ) $> 4,5$ ммоль/л, курением сигарет > 5 в сут. В исследование также не включали больных, перенесших НС, ИМ, инсульт (МИ) или операции реваскуляризации миокарда < 3 мес. до визита рандомизации, пациентов, страдающих коллагенозами (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и др., или острыми воспалительными процессами.

Критериями исключения являлись: уровень СРБ > 5 мг/л. Клиническая характеристика рандомизированных пациентов представлена в таблице 1.

Биохимические методы исследования

Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии. Взятие крови для лабораторных анализов проводилось из локтевой вены в интервал между 9 и 11 часами утра натощак.

Для определения концентрации СРБ использовался метод определения на лазерном нефелометре Prospect BN II [24]. Комиссия при правительстве США FDA (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует этот метод в качестве основного при обследовании кардиологических больных. Определение концентрации вЧСРБ проводится в плазме с добавлением гепарина или ЭДТА. Среднее значение концентрации вЧСРБ в 90 % обследованных здоровых лиц не $> 1,69$ мг/л и в 95 % — 2,87 мг/л. По результатам эпидемиологических и клинических исследований экспертным советом Американской Ассоциации Сердца (АНА) были установлены уровни вЧСРБ для использования при оценке риска развития ССЗ: < 1 мг/л связаны с низким риском, 1–3 мг/л — с умеренным риском, и > 3 мг/л с высоким риском. Чтобы снизить индивидуальную вариабельность согласно рекомендациям Американской Ассоциации Кардиологов измерение уровня СРБ проводили дважды с интервалом 2 нед. [10].

ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора фирмы “Bender Medsystems” (диагнос-

Таблица 1 Результаты

Клиническая характеристика пациентов (n=60)

	М (SD), n (%)
Средний возраст (лет)	61,4±8,2
Мужчины	42 (70 %)
ИМ в анамнезе	38 (64 %)
АГ	46 (77 %)
АКШ/ТЛАП в анамнезе	12 (20 %)
ОХС, ммоль/л	6,26 (1.18)
ТГ, ммоль/л	1,94 (0.94)
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11 (1.11)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26 (0.29)
АСТ, Е/л*	19 (15;23)
АЛТ, Е/л *	14 (10;20)
КФК, Е/л*	51 (33;80)

Примечание: *медиана (интерквартильный интервал).

тическая чувствительность набора 0,92 пг/мл). Концентрацию ИЛ-6 в образцах определяли по калибровочной кривой, построенной по семи последовательно приготовленным разведениям стандарта (1,6 — 100 пг/мл). Референсные значения уровня ИЛ-6: < 4,1 пг/мл.

Концентрации моноцитарного МСР-1 определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора фирмы “Bender Medsystems” (диагностическая чувствительность набора 2,31 пг/мл). Концентрацию МСР-1 в образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по последовательно приготовленным разведениям стандарта (16 — 1000 пг/мл).

Статистические методы обработки результатов.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков; анализ таблиц сопряженности; анализ Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М-среднее, s-стандартное отклонение, med-медиана; (lq; uq)-интерквартильный размах; n-объем анализируемой подгруппы; p-достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %. Доля пропущенных значений составила 0,5 %. Анализ данных осуществляли с помощью программы STATISTICA (StatSoft, USA).

Влияние монотерапии эзетимибом и статинами на содержание вчСРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (0-3 мес.)

Медианы исходных уровней СРБ в группах монотерапии Эзетролом®, Зокором®, Липримаром® и Крестором® составили 0,5-0,88 мг/л, через 3 мес. лечения достоверных изменений этого показателя получено не было (таблица 2).

Исходные уровни ИЛ-6 в группах монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином были 1,94-2,54 пг/мл, через 3 мес. лечения было достигнуто недостоверное снижение этого показателя на -7--32 %. При межгрупповом анализе действия статинов и эзетимиба на ИЛ-6 статистически значимые различия между группами отсутствовали (таблица 2).

В таблице 2 также представлены результаты динамики уровней МСР-1 через 3 мес. монотерапии эзетимибом и статинами. Средний исходный уровень МСР-1 в группе Эзетрола составил 388 пг/мл, в группе Зокора — 359 нг/мл, в группе Липримара — 380 пг/л и в группе пациентов, принимающих Крестор, — 449,3 пг/мл. Через 3 мес. лечения зарегистрировано незначительное уменьшение уровня МСР на -1,3--7,7 %, соответственно, эти изменения не были статистически значимыми.

Влияние комбинированной терапии эзетимибом и статинами на уровни вч-СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (3-6 мес.)

В периоде комбинированной терапии начальными дозами статинов и эзетимибом, достоверных изменений содержания СРБ отмечено не было, за исключением группы с комбинированной терапией (Эзетрол+Липримар), где по разности отмечено достоверное уменьшение СРБ на -0,51 мг/л. В период начала комбинированной терапии (3 мес.) в группах Зокор+Эзетрол (n=7), Липримар+Эзетрол (n=6) и Крестор+Эзетрол (n=6) исходные уровни (медианы) СРБ составили 1,10, 1,29 и 1,29 мг/л,

Таблица 2

Влияние монотерапии эзетимибом и начальными дозами статинов на содержание СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (n=54)

	Эзетрол 10 мг n=12 М (s)	Зокор 10 мг n=13 М (s)	Липримар 10мг n=16 М (s)	Крестор 10 мг n=13 М (s)
СРБ# исх мг/л 3 мес.	0,65 1,20	0,50 0,62	0,72 0,67	0,88 1,08
Разность	+0,55 нд	+0,12 нд	-0,05 нд	+0,20 нд
ИЛ-6 # исх пг/мл 3 мес.	1,94 (1,72;2,32) 1,88 (1,58;2,50)	2,18 (1,26;3,20) 2,00 (1,58;2,76)	2,54 (1,66;3,20) 2,03 (1,66;3,69)	2,11 (0,89;3,33) 1,58 (1,15;1,88)
Разность	-0,12 нд	-0,46 нд	-0,44 нд	-0,45 нд
Δ %	-10,59 %	-7,2 %	-32,6 %	-7,38 %
МСР исх пг/мл 3 мес.	388,2(140,6) 371,2 (112,4)	359,1(147,0) 342,5(121,3)	380,8 (152,8) 378,4 (116,1)	449,3(185,0) 453,5 (168,8)
Δ %	-1,3 % нд	-7,7 % нд	-0,9 % нд	-3,4 % нд

Примечание: нд — недостоверно; # — медиана.

Таблица 3

Влияние комбинированной терапии на уровень СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (n=19)

	Зокор 10 мг (n=7) М (s)	Липримар 10 мг (n=6) М (s)	Крестор 10 мг (n=6) М (s)
ИЛ-6 # 3 мес.	2,00 (0,99;3,20)	2,18	1,21
пг/мл 6 мес.	1,88 (1,51;2,98)	2,32	1,65
Разность 6 мес-исх	-0,44	+0,04	+0,36
Δ % 6 мес. — исх	-13,7 %	+15,34 %	+23,3 % нд
МСР-1 3 мес.	342,5 (121,3)	374,3 (140,6)	503,1(141,9)
пг/мл 6 мес.	273,9 (96,1)	331,7 (114,2)	458,9(177,4)
Разность 6 -3 мес.	-69,9	-5	-44,2
Δ % 6 -3 мес.	-14,0 % нд	-2,1 % нд	-15,8 % нд

Примечание: нд — недостаточно; # — медиана.

Таблица 4

Оценка эффектов монотерапии статинами и комбинированной терапии на уровни СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 исходно, через 3 и 6 мес. (n=50)

Показатели, Ме (lq; hq)	Эзетимиб n=14	Монотерапия статиными n=14	Комбинированная терапия n=22
СРБ# исх	1,49 (0,65;2,81)	0,88 (0,53;2,3)	1,71 (0,64;2,06)
мг/л 3 мес.	1,50 (0,71;1,74)	1,03 (0,41;2,44)	1,82 (0,88;2,96)
6 мес.	1,21 (0,85;2,82)	1,36 (0,44;2,53)	0,89 (0,69;2,47)
Разность 6 — исх	+0,37	+0,22	-0,01
Δ % 6 — исх	+15,4 % нд	+9,7 % нд	-4,88 % нд
	нд	нд	нд
ИЛ-6 # исх	1,94 (1,73;2,32)	2,14(1,66;3,8)	2,26 (1,28;3,02)
пг/мл 3 мес.	1,88 (1,58;2,50)	1,94 (1,66;2,76)	1,81 (1,15;2,98)
6 мес.	2,18 (1,72;2,98)	2,11 (1,55;3,28)	1,81 (1,29;2,65)
Разность 6 — исх	+0,3	-0,25	-0,13
Δ % 6 — исх	+17,3 % нд	-17,3 % нд	-3,2 % нд
	нд	нд	нд
МСР-1 исх	388,22 (140,61)	360,31(177,4)	417,94 (148,32)
пг/мл 3 мес.	371,16 (112,35)	371,9 (152,3)	400,2 (132,9)
6 мес.	336,61(98,71)	330,6 (159,2)	362,8 (137,3)
Разность 6 — исх	-77,69	-29,7	-43,05
Δ % 6 — исх	-8,8 % нд	-3,11 % p=0.08	-8,01 % нд
	нд	нд	нд

Примечание: нд — недостаточно; # — медианы.

соответственно. Через 3 мес. комбинированной терапии медианы СРБ в этих группах составили 1,18 мг/л, 0,79 мг/л и 0,79 мг/л, соответственно. Абсолютная разница в уровне СРБ за 3 мес. комбинированной терапии с Эзетролом в группе симвастатина составила +0,08 (нд), -0,51 (p<0,05) в группе аторвастатина и -0,50 (нд) в группе пациентов, получавших розувастатин.

Медианы уровня ИЛ-6 на комбинированной терапии эзетимиба со статинами изменялись в интервале 1,21-2,18 пг/мл. Через 3 мес. комбинированной терапии были получены разнонаправленные изменения значений ИЛ-6 (снижение в группе симвастатина и повышение в группах аторвастатина и розувастатина), однако, эти изменения не были статистически достоверными (таблица 3).

В таблице 3 представлены результаты по влиянию комбинированной терапии статинами на уровни ИЛ-6 и МСР-1. Несмотря на то, что комбинированная терапия привела к дальнейшему снижению уровня МСР-1, эти изменения не были статистически значимыми.

Влияние монотерапии эзетимибом, статинами и их комбинации с эзетимибом на СРБ, МСР-1 и ИЛ-6 (исходно — 6 мес.)

По результатам исследования “ЭСКАДРА” был выполнен вторичный анализ влияния монотерапии эзетимибом, статинами и их комбинации с эзетимибом на СРБ, МСР-1 и ИЛ-6 (таблица 4). Исходные уровни СРБ в 3 анализируемых группах (монотерапия эзетимибом, статинами, и комбинированная терапия) были 0,88-1,71 мг/л, спустя 6 мес. лечения -0,89-1,36 мг/л. Достоверных изменений в уровне СРБ в трех группах сравнения отмечено не было. Медианы уровня ИЛ-6 в трех группах сравнения составили 1,81-1,94 пг/мл и недостаточно снизились на 3,2 % и 17,3 % в группах комбинированной терапии и монотерапии статинами, соответственно. В отношении содержания МСР-1 в трех группах лечения были получены однонаправленные изменения (снижение) на 30-78 пг/мл, (на 8-13 %), однако, эти изменения не достигли достоверности.

Обсуждение

В настоящем исследовании достоверных изменений содержания СРБ у пациентов в группах монотерапии эзетимибом и начальными дозами оригинальных статинов в течение 12-24 нед. получено не было. В крупных, плацебо-контролируемых исследованиях зарубежных авторов у больных с ГЛП и СРБ ≤ 10 мг/л при монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. в течение 12 нед. достоверные изменения уровня вЧСРБ отсутствовали [11-13].

Количество международных рандомизированных исследований по влиянию начальных доз оригинальных статинов у пациентов с ГЛП на содержание СРБ ограничено. К примеру, в исследовании SLIM (Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia) терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут. в течение 12 нед. ($n=42$) не оказала статистически значимого влияния на уровень СРБ и ИЛ-6 [14]. По существующим в настоящее время данным, известно, что статины снижают уровень СРБ в разной степени, причем синтетические статины имеют преимущество перед естественными, а розувастатин перед аторвастатином [15]. Однако, согласно опубликованным данным, дозозависимого эффекта статинов по снижению СРБ отмечено не было [11]. В 2007г были опубликованы результаты мета-анализа 23 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением гиполипидемической терапии и контролем уровней ХС ЛНП и СРБ. Задачей исследователей было установить, существует ли взаимосвязь между фактом и/или степенью снижения концентрации СРБ и гиполипидемическим эффектом статинов. Достоверно большее снижение уровня СРБ было отмечено в исследованиях с применением терапии статинами или комбинации статинов с эзетимибом, а также в исследованиях с применением дозы статинов 80 мг/сут. или с большим снижением уровня ХС ЛНП. Мета-регрессионный анализ выявил значимую корреляцию между изменением в уровнях ХС ЛНП и СРБ ($r=0,80$; $p<0,001$). Терапия статинами не имела значимого эффекта на содержание СРБ после корректировки по изменениям в уровне ХС ЛНП. В мультивариантной модели, примененной в диапазоне обычного снижения содержания ХС ЛНП при применении статинов (от 20 % до 60 %), от 89 % до 98 % изменения в уровне СРБ были связаны со снижением ХС ЛНП и только от 2 % до 11 % с нелипидными (плейотропными) эффектами статинов. Авторы пришли к заключению, что противовоспалительные эффекты гиполипидемической терапии статинами были обусловлены, прежде всего, величиной изменения в содержании ХС ЛНП [16].

Что касается комбинированного влияния статинов и эзетимиба на уровень СРБ в настоящем исследовании, то комбинированная терапия с эзе-

тимибом у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП в течение 12 нед. монотерапии начальными дозами статинов, также не привела к достоверному изменению содержания СРБ. При вторичном межгрупповом анализе в трех группах сравнения (монотерапия эзетимибом, статинами, и комбинированная терапия) статистически значимых различий в уровне СРБ через 24 нед. лечения отмечено не было. Такие результаты исследования ЭСКАДРА согласуются с данными некоторых работ со сходным дизайном [17]. Другие выводы были сделаны при объединенном анализе крупных, международных, плацебо-контролируемых исследований пациентов с ГЛП и уровнем СРБ ≤ 10 мг/л [18]. Эффекты монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. в течение 12 нед. ($n=1372$) и комбинированной терапии со статинами в течение 8 нед. ($n=3899$) на уровень вЧСРБ были проанализированы с учетом возраста пациентов, пола, расы, индекса массы тела (ИМТ), наличия диабета (СД) и ИБС. Добавление эзетимиба к терапии статинами было взаимосвязано со значимым дополнительным снижением уровня СРБ ($\Delta\%=10\%$, $p<0,001$). По сравнению с монотерапией статинами, комбинированная терапия эзетимибом и статинами способствовала достоверно большему снижению уровня СРБ.

Результатами популяционных исследований было убедительно показано, что уровень СРБ в плазме крови независимо связан с риском ИБС, но является ли эта взаимосвязь причинно-следственной, или СРБ только маркер атеросклероза, остается не вполне ясным. Результаты экспериментальных исследований показали положительные эффекты ингибирования СРБ. В частности, сообщали, что применение маленькой молекулы, названной 1,6 бис (фосфохолин) гексан, которая связывает и ингибирует человеческий СРБ, в эксперименте уменьшала распространенность ИМ у крыс [19]. В 2003-2008 гг. были проведены геномные исследования, чтобы определить генетические локусы, взаимосвязанные с уровнем СРБ в плазме крови, и варианты одно-нуклеотидного полиморфизма в локусе СРБ. Затем была оценена ассоциация генетических вариантов СРБ с риском ИБС. Исследование включало > 28 тыс. случаев и 100 тыс. контролей и не выявило взаимосвязи между вариантами в локусе СРБ и риском ИБС. Эти результаты дали основание предположить, что разработки терапевтических методов с целью специфического снижения содержания СРБ в плазме окажутся не плодотворными [20].

В мировой научной литературе практически отсутствуют работы по сравнению эффектов начальных доз статинов на содержание ИЛ-6. В настоящем исследовании в монотерапии эзетимибом и статинами было получено снижение уровня ИЛ-6 на -7--32 %, однако эти изменения не были статистически достоверными. При комбинированной терапии

какого-то дополнительного эффекта в отношении ИЛ-6 получено не было. Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследований со сходным дизайном. [21-23]. По результатам эпидемиологических исследований было показано, что уровень ИЛ-6 более значимо ассоциирован с фатальными ССЗ, чем уровни вЧСРБ или фибриногена. Увеличение концентрации ИЛ-6 $> 5,8$ нг/л позволяет более точно прогнозировать наличие распространенного коронарного атеросклероза, чем уровень СРБ $> 2,6$ мг/л ($p < 0,005$) [24]. В настоящее время в лечении аутоиммунных заболеваний используются моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6. По результатам масштабного применения этой терапии могут быть сделаны выводы о влиянии блокаторов воспаления на сосудистый риск в различных популяциях. В настоящее время, такие ЦК как ИЛ-1 и ИЛ-6, являются перспективными биомаркерами ИБС, но относительно короткая полужизнь, высокая стоимость оценки, и, особенно, недостаточное количество подтверждающих результатов крупных, многоцентровых исследований ограничивает их использование в клинической практике.

Аналогично, в мировой научной литературе содержится мало сведений, касающихся влияния начальных доз статинов на уровень МСР-1 у пациентов высокого риска [25-27]. В работе японских авторов 2005г указывается, что при лечении начальной дозой аторвастатина 10 мг ($n=17$) в течение 12 нед. можно добиться снижения уровня МСР-1 у женщин с 241 до 215 пг/мл (-11 %) [25]. В работе китайских авторов 2003г исследовались эффекты небольших доз аторвастатина (10 мг/сут., 4 нед.) у 20 больных с ОКС [26]. Через 4 нед. лечения содержание МСР-1 в плазме крови достоверно снизилось со 101 до 45 пг/мл (-56 %, $p < 0,05$).

Представленное исследование при изучении влияния монотерапии статинами и комбинированной терапии в отношении МСР-1 дало наиболее стабильные результаты. При монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином было получено недостоверное снижение

этого показателя на -0,9-7,7 %, в комбинированной терапии эзетимиб+статины эффект был более выраженный — снижение до -15 % в группе симвастатин+эзетимиб. Однако при сравнении трех режимов лечения (таблица 4) были получены однонаправленные (снижение), но недостоверные изменения этого показателя на 8-13 %, при этом преимущества монотерапии эзетимибом или комбинированной терапии статины+эзетимиб отсутствовали. По данным клинических исследований было показано, что статины способны снижать уровень МСР-1, и этот эффект не был связан с гипополипидемическим действием статинов [28]. По данным масштабных, проспективных исследований повышенный уровень МСР-1 (> 238 пг/мл) коррелировал с ФР атеросклероза и продемонстрировал независимое прогностическое значение (риск смерти или ИМ) у пациентов со стабильной и нестабильной формой ИБС [4,29]. Результаты популяционных исследований показали, что полиморфизм промотора МСР-1 связан с повышенным риском ИБС. По-видимому, требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить предыдущие выводы о роли МСР-1 в патогенезе ССЗ и определить, является МСР-1 или его рецептор потенциальной терапевтической целью.

Ограничение результатов исследования

Выводы этой работы справедливы только для больных стабильной ИБС и с первичной ГЛП с исходным уровнем ХС ЛНП в диапазоне 3,81-4,53 ммоль/л. Основные результаты исследования получены во временном интервале 24 нед. Вполне вероятно, что плеiotропные эффекты терапии Эзетролом® и статинами при более длительных сроках наблюдения будут другими. Каждый пациент с ИБС и ДЛП имеет индивидуальную вариабельность уровней маркеров воспаления в ответ на терапию статинами, поэтому использование средних значений носит условный характер и отражает ситуацию для группы в целом. Для оценки влияния различных статинов на содержание СРБ, и провоспалительных ЦК требуется проведение исследования другого дизайна.

Литература

- Virani SS, Ballantyne CM. How to identify patients with vulnerable plaques. *Diabetes Obes Metab* 2007 [Epub ahead of print].
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine* 2008; 5 (e78): 0600-10.
- de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 690-5.
- Ridker PM, Cushman M, Stamper MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-7.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers, and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610.

9. Calabrò P, Golia E, Yeh ET, et al. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 79-94.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
11. Ballantyne CM, Hourì J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.
12. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, et al. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 113-21.
13. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369-74. Epub 2008 Oct 30.
14. Knopp RH, Retzlaff BM, Fish B. The SLIM Study: Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia *Clin Lipidol* 2009; 3(3): 167-78.
15. Bays HE, Ose L, Frazer NA, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26(11): 1758-73.
16. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *JACC* 2007; 49(20): 2003-9.
17. Gupta M, Szmítko PE, Tsigoulis M, et al. Effects of Ezetimibe Add-On to Statin Therapy on Adipokine Production in Patients with Metabolic Syndrome and Stable Vascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010 May 25. [Epub ahead of print]
18. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369-74.
19. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006; 440: 1217-21.
20. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302(1): 37-48.
21. Kater AL, Batista MC, Ferreira SR, et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(1): 34.
22. Ikewaki K, Terao Y, Ozasa H, et al. Effects of atorvastatin on nuclear magnetic resonance-defined lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(1): 51-6. Epub 2009 Mar 5
23. Oka H, Ikeda S, Koga S, et al. Atorvastatin induces associated reductions in platelet P-selectin, oxidized low-density lipoprotein, and interleukin-6 in patients with coronary artery diseases. *Heart Vessels* 2008; 23(4): 249-56. Epub 2008 Jul 23.
24. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J* 2008; 49: 391-402.
25. Takebayashi K, Matsumoto S, Wakabayashi S, et al. The effect of low-dose atorvastatin on circulating monocyte chemoattractant protein-1 in patients with type 2 diabetes complicated by hyperlipidemia. *Metabolism* 2005; 54(9): 1225-9.
26. Xu ZM, Zhao SP, Li Q, et al. Atorvastatin reduces plasma MCP-1 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2003; 338(1-2): 17-24.
27. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2007; 153: 881-8.
28. Rallidis LS, Hamodraka ES, Fountoulaki K, et al. Simvastatin exerts its anti-inflammatory effect in hypercholesterolaemic patients by decreasing the serum levels of monocyte chemoattractant protein-1. *Int J Cardiol* 2008; 124(2): 271-2.
29. de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. *JACC* 2007; 50: 2117-24.

Поступила 20/06-2011