

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64+615.22
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.3445>

Ефективність та переносимість ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів з гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією

О.А. Коваль, С.В. Романенко, П.О. Каплан, Т.В. Пугач

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мета роботи – оцінити ефективність та безпечність ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу й гіпертригліцеридемією (ГТГ), які переносять гострий коронарний синдром (ГКС).

Матеріали і методи. Пацієнти ($n=60$) із ЦД 2-го типу та ГТГ були рандомізовано розподілені протягом 5–21-ї доби від початку будь-якої форми ГКС для отримання комбінації симвастатину 40 мг і фенофібрату 145 мг щодня, або тільки симвастатину 40 мг щодня протягом 12 міс. Через 3 і 12 міс після рандомізації оцінювали динаміку рівнів загальної холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ), високої (ХС ЛПВЩ) і невисокої (ХС неЛПВЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), визначали частку пацієнтів, в яких були досягнуті та утримувалися цільові рівні ліпідів відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2011 р., зміни рівнів аполіпопротеїнів А1 (ароА1) і В (ароВ), ліпопротеїну (а) – ЛП(а), відношення ароВ/ароА1. Досліджували рівні глікованого гемоглобіну, сечової кислоти і загальні параметри безпечності лікування (АЛТ/АСТ, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації).

Результати та обговорення. Протягом дослідження не виявлено статистично значущої різниці між групами щодо динаміки рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ. Зафіксовано статистично значуще стійке зниження вмісту ХС неЛПВЩ до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л у разі комбінованої терапії ($p=0,042$) проти очевидної тенденції його збільшення до 3,46 (2,87–4,44) ммоль/л у групі прийому тільки статину через 12 міс лікування зі значущою різницею між групами ($p=0,047$). Спостерігали постійний значний ступінь зниження рівня ТГ у групі комбінованого лікування, як через 3 міс ($p=0,037$), так і через 12 міс ($p=0,007$) зі значною різницею між групами ($p=0,035$ і $p=0,03$ відповідно). У групі комбінованої терапії підвищився рівень ароА1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л ($p<0,00001$ порівняно з початковим), знизився рівень ароВ до 0,87 (0,71–0,97) г/л ($p>0,05$) і відношення ароВ/ароА1 до 0,57 (0,51–0,74) ($p=0,0005$ порівняно з початковим). У групі монотерапії статином відзначено початкове помірне підвищення рівня ароА1, який через 3 міс лікування помітно знизився до 1,32 (1,18–1,43) г/л ($p=0,02$ порівняно з початковими даними), підвищення рівня ароВ до 0,97 (0,77–1,14) г/л разом із відношенням ароВ/ароА1, що досягло 0,74 (0,56–0,87) з міжгруповою відмінністю відношення ароВ/ароА1 ($p=0,047$) наприкінці дослідження. У разі комбінованої терапії рівень ЛП(а) порівняно з початковим знижувався протягом усього дослідження: через 3 міс ($p=0,0004$) та 12 міс ($p=0,005$), на відміну від зростання цього показника в групі монотерапії ($p>0,05$). Комбіноване лікування з фенофібратом привело до значного зниження рівня сечової кислоти через 3 міс ($p<0,0001$ порівняно з базовим значенням), і цей рівень утримувався весь

Коваль Олена Акиндинівна, д. мед. н.,
професор кафедри внутрішньої медицини 3
49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
E-mail: koval_olena@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2020 р.

© О.А. Коваль, С.В. Романенко, П.О. Каплан, Т.В. Пугач, 2020

період дослідження ($p=0,002$) без будь-яких змін у контрольній групі. Комбінована терапія була пов'язана з невеликим, але значущим ($p=0,0006$) зниженням функції нирок під час дослідження, чого не спостерігалось в групі статинотерапії, але без припинення лікування та потреби в нефрозамісній терапії.

Висновки. Комбінована терапія симвастатином і фенофібратом у хворих на ЦД 2-го типу із ГТГ, ініційована в ранні терміни після ГКС, протягом одного року є безпечною та ефективною для корекції атерогенної дисліпідемії, нормалізує метаболізм аполіпопротеїнів та знижує рівні ЛП(а) і сечової кислоти на відміну від монотерапії симвастатином.

Ключові слова: атерогенна дисліпідемія, гострий коронарний синдром, цукровий діабет, терапія, фенофібрат, симвастатин.

Рекомендації з ліпідознижувального лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2016, 2017, 2019 років спрямовані на досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [1, 3, 16]. У настановах з лікування атерогенної дисліпідемії приділяється мало уваги дисліпідеміям, які характеризуються низькими рівнями холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та високими рівнями тригліцеридів (ТГ), зі збільшенням або без збільшення концентрацій ХС ЛПНЩ. Тим часом деякі позиційні документи почали приділяти більше уваги використанню рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС неЛПВЩ) як довгострокового індикатора ризику, що відображає вміст холестерину в обох ліпопротеїнах, багатих на ХС ЛПНЩ, та ТГ [8]. Але навіть в останніх європейських рекомендаціях 2019 р. (в яких рівень рекомендації щодо корекції підвищеного вмісту ТГ як лікувальної стратегії збільшено до найвищого ІА – проти попереднього Ів) нових фармакотерапевтичних стратегій, доступних широкій практиці, окрім статинів, не запропоновано [1]. Атерогенна дисліпідемія є основною причиною залишкового підвищення серцево-судинного ризику, на цьому наголошується і в останніх рекомендаціях [1], але вона залишається мало вивченою в пацієнтів з ГКС. Одне з досліджень [4], в якому оцінювали 859 пацієнтів з ГКС, виявило, що атерогенна дисліпідемія була пов'язана із ЦД 2-го типу і мала незалежний вплив на розвиток інфаркту міокарда та інсульту, попри досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у разі застосування статинів. Аналіз результатів дослідження PROVE IT-TIMI 22 [12] показав, що рівень ТГ 150 мг/дл на тлі лікування незалежно асоціюється з меншим ризиком рецидивних ішемічних подій, підтримуючи концепцію, що досягнення низького рівня ТГ може бути додатковим сприятливим прогностичним фактором після ГКС. Водночас результати VARI 2D Trial [2] підтвердили, що пацієнти з атерогенною дисліпідемією і ЦД 2-го типу після ГКС у більшості отримували тільки статини, хоча рівень ТГ мав прогностичний вплив, але контролювався не

більше ніж у 54–64 %. У нещодавньому аналізі G.G. Schwartz та співавтори [14] поєднували дані сучасного великомасштабного дослідження dal-OUTCOMES ($n=15\ 817$) та раннього дослідження MIRACL ($n=1501$) і підтвердили, що рівень ТГ натщесерце прогнозує повторні ішемічні події в пацієнтів з ГКС, що отримували статини, і навіть оптимальне лікування статинами, яке може знизити рівні багатих тригліцеридами ліпопротеїнів, не скасовує ризик, пов'язаний із цими носіями і особливостями метаболізму аполіпопротеїнів.

Отже, чинна практика повинна оцінювати й лікувати хворих із ГКС у поєднанні з ЦД 2-го типу з урахуванням залишкового ризику, що є пов'язаним з атерогенною дисліпідемією [6, 9]. У рамках пошуку кращого підходу до лікування К. Кон-Кох та співавтори [10] довели, що статини можуть поєднуватися з фенофібратом, і ця комбінація була статистично значуще ефективнішою як для досягнення ліпідних, так і аполіпопротеїнових цілей лікування, ніж кожна терапія окремо, і жодного пацієнта не було вилучено з дослідження в результаті серйозних побічних ефектів. Проте залишається невизначеним, чи повинні ліпопротеїни, багаті ТГ, і атерогенні аполіпопротеїни бути об'єктом терапії після ГКС, додатково поза лікуванням статинами. Питання залишатиметься відкритим до тих пір, доки спеціально сплановані дослідження не перевірять ефективність комбінованих ліпідознижувальних втручань після ГКС.

Мета роботи – оцінити ефективність та безпечність ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією, які переносять гострий коронарний синдром.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження ІV фази, проспективне, одноцентрове, рандомізоване, паралельні групи, відкрите. Здійснено первинний скринінг усіх відповідних хворих, що надходили до регіонального центру невідкладної допомоги м. Дніпро в період

Таблиця 1

Критерії залучення в дослідження і вилучення з дослідження

Критерії залучення	Критерії вилучення
Вік 18–75 років	Серцева недостатність IV функціонального класу за NYHA
ЦД 2-го типу	Гостра декомпенсована серцева недостатність
ТГ натщесерце $\geq 1,7$ ммоль/л	Передбачувана тривалість життя не більше 1 року
ГКС не раніше 5-ї і не більше 21-ї доби від індексної події	ХХН із ШКФ < 30 мл/хв. Тяжкі хронічні захворювання печінки з АЛТ або АСТ, які більш як утричі перевищують норму
Письмова інформована згода пацієнта	Відомі захворювання жовчного міхура, зокрема з холелітазом
Для пацієнтів, які раніше отримували статини: доза отримуваної раніше терапії еквівалентна 40 мг симвастатину і результати останнього вимірювання ХС ЛПНЩ перед індексною подією $\leq 2,6$ ммоль/л	Креатинфосфокіназа, більш як у 5 разів вища за норму на початку дослідження
	Хронічний або гострий панкреатит, за винятком гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією
	Відома фотоалергія або фототоксична реакція при лікуванні фібратами або кетопрофеном
	Відома алергія на арахіс або арахісове масло, або соєвий лецитин, або супутні продукти
	Підвищена чутливість до симвастатину або фенофібрату, або до будь-якої з допоміжних речовин досліджуваних препаратів
	Супутнє введення потужних інгібіторів Сур3А4 (наприклад, інтраконазол, кетоконазол, флуконазол, інгібітори протеаз для лікування ВІЛ (наприклад, нелфінавір), еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон
	Вагітність і лактація

ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

з листопада 2013 р. до травня 2016 р. Усіх пацієнтів із клінічним діагнозом ЦД 2-го типу та біохімічними ознаками підвищення рівня ТГ, з діагнозом будь якої форми ГКС тривалістю від початку симптомів від 5-ї до 21-ї доби розглядали для залучення в дослідження. Критерії залучення/вилучення наведено в *табл. 1*. Усім відібраним хворим після отримання інформованої згоди були рандомізовано призначені для активного лікування симвастатин 40 мг та фенофібрат (трайкор, Abbot, Німеччина) 145 мг один раз на добу (комбіноване лікування), або симвастатин 40 мг один раз на добу протягом 12 міс (контрольна група). Після виписування зі стаціонару подальші візити були заплановані через 3 та 12 міс після рандомізації, з оцінюванням ефективності лікування за показниками обміну ліпідів, а також додатковими біохімічними показниками.

Лікування, що досліджувалося. Симвастатин 40 мг на добу перорально, фенофібрат 145 мг щодня перорально в групі комбінованого лікування; симвастатин 40 мг на добу перорально в контрольній групі.

Кінцеві точки дослідження. Первинними кінцевими точками дослідження були абсолютні та відносні зміни показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС неЛПВЩ та ТГ через 3 і 12 міс порівняно з початковими рівнями. Вторинними кінцевими точками були:

– частка пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС неЛПВЩ (менше 2,6 ммоль/л) через 12 і 52 тижні терапії в групах комбінованого лікування і монотерапії (за рекомендаціями ЄТК 2011 р.);

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем відношення ароВ/ароА1 через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ХС неЛПВЩ через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ХС ЛПВЩ через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ЗХС через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем сечової кислоти через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії.

Переносимість визначали як кількість побічних явищ, які спричиняли непланові візити і повне передчасне припинення лікування, що досліджувалося, та інші заходи безпеки відповідно з місцевою клінічною практикою.

Лабораторні дослідження проводили з використанням системи Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). Лабораторні методи, застосовані для визначення досліджуваних параметрів, наведено в *табл. 2*.

Таблиця 2

Характеристика додаткових методів дослідження

Показник	Метод
ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ	Ферментативний колориметричний аналіз
Глюкоза плазми крові	Ферментативний аналіз гексокінази
ароА1, ароВ, НbА1с	I-імунотурбідиметричний аналіз
ЛП(а)	Латекс-імунотурбідиметричний аналіз
Креатинін, АЛТ, АСТ	Кінетичний аналіз
Сечова кислота	Колориметричне визначення

Рівень ХС неЛПВЩ визначали як різницю між концентраціями ЗХС і ХС ЛПВЩ. Рівні ШКФ розраховували, використовуючи формулу MDRD.

Несприятливі серцево-судинні події розглядалися як компоненти вторинної кінцевої точки та охоплювали: серцево-судинну смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, нефатальний інсульт, усі випадки серцево-судинних госпіталізацій, погіршення серцевої недостатності щонайменше на один функціональний клас за NYHA, або погіршення стенокардії принаймні на один функціональний клас за Канадським кардіологічним товариством, уперше діагностовану фібриляцію передсердь, клінічно значущу аритмічну подію, будь-який випадок мікроvasкулярних ускладнень ЦД, зокрема ретинопатія, зниження рівня ШКФ більш ніж на 30 % від вихідного рівня.

Безпечність. Заходи щодо безпечності лікування передбачали холецистосонографію та загальне вимірювання рівня креатинфосфокінази при залученні, а також АЛТ/АСТ, креатинін сироватки та ШКФ на початковому етапі, через 3 міс та на візиті наприкінці дослідження (через 12 міс), кількість побічних явищ, що викликали припинення прийому досліджуваних ліків, інші заходи безпеки відповідно до місцевої клінічної практики.

Статистичний аналіз. Використані методи описової статистики для узагальнення характеристики даних популяції та лабораторних вимірювань. Тест Шапіро – Уїлка був застосований для вивчення характеристик розподілу безперервних змінних. Безперервні змінні, що відповідали нормальному розподілу, були виражені як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$) або як медіана та міжквартильний діапазон. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка. Для порівняння частот або відсотків між різними групами використовували співвідношення вірогідності двостороннього точного тесту Фішера. Були також задіяні t-тест Стьюдента для незалежних

зразків з тестом Leven для оцінки дисперсій та Т-тест для залежних зразків, що використовувався для нормального розподілу, а також U-тест Манна – Уїтні та парний тест Вілкоксона для незалежних та залежних порівнянь, якщо дані не розподілялися нормально. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Клінічна характеристика хворих. Проведено скринінг 124 пацієнтів із ЦД 2-го типу і ГКС, віком 36–75 років (у середньому $(64,4 \pm 9,8)$ року), з них 60 (48 %) чоловіків. За його результатами 60 пацієнтів (попередньо приймали низькодозову статинотерапію – симвастатин 10–20 мг або аторвастатин 10 мг – 17 (28,3 %) осіб), які відповідали всім критеріям залучення, були рандомізовані в основну (комбінована терапія) і контрольну (монотерапія) групи у співвідношенні 1 : 1. Основними причинами незалучення в дослідження були: рівень ТГ натщесерце $< 1,7$ ммоль/л ($n=30$), холецистолітіаз ($n=27$), рівні АЛТ/АСТ, втричі вищі за верхню межу норми ($n=6$), 1 пацієнт помер. Детальніше клінічну характеристику хворих наведено в *табл. 3*.

Пацієнти обох груп були порівнянні за основними клінічними та демографічними параметрами. Велика частота використання антагоністів МКР і метформіну в активній групі не мала істотного впливу на результати дослідження, на думку дослідників. Початкові біохімічні параметри наведені в *табл. 4*.

Показники ліпідного обміну в пацієнтів, залучених у дослідження, засвідчили наявність комбінованої атерогенної дисліпідемії, що характеризувалася помірним підвищенням вмісту ХС ЛПНЩ і ХС неЛПВЩ (з урахуванням цільових рівнів для хворих з ГКС), гіпертригліцеридемією і вираженою тенденцією до зниження рівня ХС ЛПВЩ (див. *табл. 4*). Не виявлено клінічно значущих змін метаболізму аполіпопротеїнів, включаючи підвищення рівня ЛП(а). У момент залучення в дослідження спостерігали незадовільний ступінь компенсації ЦД за рівнем НbА1с. Ця осо-

Таблиця 3

Основні клінічні характеристики досліджуваних

Показник	Усі пацієнти (n=60)	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
Вік, роки	63,9±8,4	64,6±8,5	63,1±8,2
Чоловіки	36 (60 %)	21 (70 %)	15 (50 %)
Артеріальна гіпертензія	46 (76,7 %)	25 (83,3 %)	21 (70 %)
Ефективний контроль АТ під час дослідження	9 (15 %)	6 (20 %)	3 (10 %)
Тривалість ЦД, роки	7,2±3,1	7,1±2,9	7,5±3,3
Супутнє лікування			
Ацетилсаліцилова кислота	35 (58,3 %)	18 (60 %)	17 (56,7 %)
Інгібітори P2Y ₁₂	27 (45 %)	17 (56,7 %)	10 (33,3 %)
Подвійна антиагрегантна терапія	18 (30 %)	12 (40 %)	6 (20 %)
Бета-адреноблокатори	36 (60 %)	20 (66,7 %)	16 (53,3 %)
ІАПФ/БРА	32 (53,3 %)	17 (56,7 %)	15 (50 %)
Діуретики	17 (28,3 %)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)
Антагоністи МКР	7 (11,7 %)	6 (20 %)	1 (3,3 %)*
Комбінована антигіпертензивна терапія	35 (58,3 %)	19 (63,3 %)	16 (53,3 %)
Низькодозова статинотерапія	17 (28,3 %)	8 (26,7 %)	9 (30 %)
Гіпоглікемічна терапія			
Метформін	26 (43,3 %)	17 (56,7 %)	9 (30 %)*
Препарати сульфонілсечовини	20 (33,3 %)	13 (43,3 %)	7 (23,3 %)
Гліфлозини	6 (10 %)	3 (10 %)	3 (10 %)
Інсулін	14 (46,7 %)	6 (20 %)	8 (26,7 %)
Комбінована терапія	21 (35 %)	12 (40 %)	7 (23,3 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі комбінованої терапії ($p < 0,05$). АТ – артеріальний тиск; ІАПФ/АРА – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

бливість була поширена і спостерігалася часто в обох групах ($p > 0,05$). У цілому на момент початку дослідження лабораторні показники в основній і контрольній групах статистично значущо не відрізнялися.

РЕЗУЛЬТАТИ

У ході дослідження в обох групах лікування виявлено статистично незначуще зниження рівня ЗХС (табл. 5), різниця між групами – також статистично незначуща ($p > 0,05$). Відносне зменшення від початкового рівня ЗХС для комбінованої та контрольної груп становило 3 і 16 % через 3 міс та

1,2 і 9,2 % через 12 міс ($p > 0,05$). Ті ж тенденції були зареєстровані також для рівнів ХС ЛПНЩ. У групі комбінованого лікування невелике незначуще збільшення від початкового рівня до 2,48 (1,94–3,82) ммоль/л зафіксовано через 3 міс з подальшим більш помітним зниженням через 12 міс до 2,31 (1,89–2,73) ммоль/л ($p > 0,05$ для обох внутрішньогрупових порівнянь). У групі монотерапії симвастатином початковий рівень ХС ЛПНЩ становив 2,42 (2,01–3,82) ммоль/л з подальшою тенденцією до збільшення до 2,57 (2,03–3,21) ммоль/л через 12 міс лікування ($p > 0,05$ через 3 міс і через 12 міс порівняно з початковим рівнем). Різниця щодо рівнів ХС ЛПНЩ між групами на візитах через 3 та 12 міс теж не досягла статистичної значущості.

Таблиця 4

Основні початкові біохімічні показники досліджуваної когорти хворих

Показник	Усі пацієнти (n=60)	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
ЗХС, ммоль/л	4,57 (3,72–5,38)	4,28 (3,72–4,76)	4,79 (3,79–6,09)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,43 (2,07–3,43)	2,42 (2,12–3,14)	2,44 (2,01–3,81)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,9 (0,75–1,07)	0,9 (0,76–1,09)	0,84 (0,75–1,04)
ХС неЛПВЩ, ммоль/л	3,48 (2,89–4,57)	3,35 (2,85–4,03)	3,64 (2,95–4,72)
ТГ, ммоль/л	2,46 (2,1–3,25)	2,52 (2,1–3,14)	2,46 (2,09–3,45)
ароА1, г/л	1,22 (1,11–1,36)	1,2 (1,06–1,33)	1,23 (1,12–1,38)
ароВ, г/л	0,89 (0,72–1,06)	0,91 (0,73–1,03)	0,89 (0,7–1,07)
ароВ/ароА1	0,76 (0,62–0,91)	0,76 (0,64–0,9)	0,75 (0,59–0,91)
ЛП(а), нмоль/л	16,5 (7,0–56,5)	18,0 (7,0–72,0)	15,5 (7,0–54,0)
Креатинін сироватки, мкмоль/л	84,1 (69,0–102,7)	83,2 (69,0–98,8)	89,5 (69,0–104,9)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	76,7±26,2	80,1±28,5	73,2±23,7
Сечова кислота, мкмоль/л	355 (275–447)	351 (268–424)	360 (285–451)
Глюкоза, ммоль/л	8,9 (6,8–12,2)	9,3 (6,8–11,3)	8,7 (6,8–13,5)
НbА1с, %	8,85 (7,52–9,83)	8,83 (7,23–9,6)	8,92 (7,75–9,89)

Показники наведено як $M \pm SD$ або як медіана та перший – третій квартилі. За всіма показниками різниця статистично не значуща ($p > 0,05$). НbА1с – глікований гемоглобін.

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів контрольної групи знизився на 3 % через 3 міс з подальшим збільшенням на 15 % через 12 міс ($p > 0,05$), тоді як у групі комбінованого лікування на обох етапах дослідження зафіксовано незначне (на 6 %) збільшення вмісту ХС ЛПНЩ, беручи до уваги додаткове зниження початкового рівня як наслідок гострого періоду ГКС.

Незважаючи на відсутність значного впливу на рівень ХС ЛПНЩ, досліджувана комбінована терапія мала очевидний позитивний вплив на вміст ХС неЛПВЩ – другорядну важливу мету згідно з попередніми та чинними клінічними рекомендаціями 2019 р. [1, 3], які можуть мати пріоритетність у клінічних умовах комбінованої атерогенної дисліпидемії, особливо в групі хворих з високим ризиком – пацієнтів із ЦД. Так, у групі активного комбінованого лікування спостерігалася постійна тенденція до зниження ХС неЛПВЩ з 8 до 10 % відповідно через 3 та 12 міс, у той час як у контрольній групі така тенденція була зворотною: з 10 % зменшення через 3 міс з подальшим збільшенням через 12 міс лікування. Подальший аналіз абсолютних змін рівнів ХС неЛПВЩ виявив його порівнянне зменшення через 3 міс в обох групах: 3,0 (2,67–4,00) ммоль/л у групі активного лікування і 3,01 (2,47–3,65) ммоль/л у контрольній групі. Але подальші зміни цього важливого

параметра були абсолютно різними, внаслідок постійного зменшення вмісту ХС неЛПВЩ до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л у групі комбінованої терапії ($p = 0,042$ відносно початкового рівня) порівняно з чіткою та постійною тенденцією до збільшення його рівня до 3,46 (2,87–4,44) ммоль/л у групі лікування тільки статином. Така постійна міжгрупова відмінність рівня ХС неЛПВЩ досягла статистичної значущості на візиті через 12 міс ($p = 0,047$). Виявлено також сильну позитивну динаміку зниження рівнів ТГ у ході комбінованої терапії (рисунк).

У групі лікування тільки статином рівень ТГ протягом перших 3 міс значно знизився, але потім мав лише тенденцію до зниження – за даними візиту через 12 міс (див. рисунок). Водночас у групі комбінованої терапії постійне зниження рівня ТГ тривало протягом усього часу спостереження ($p < 0,0001$ для порівняння даних через 3 міс та початкового рівня; $p = 0,0003$ для порівняння даних через 12 міс та початкового рівня). Постійне, значне зниження рівня ТГ обумовило суттєву міжгрупову різницю цього показника як через 3 міс лікування ($p = 0,037$), так і через 12 міс ($p = 0,007$). Зміни параметра у відсотках також статистично значуще відрізнялися між групами: $p = 0,035$ і $p = 0,03$ відповідно через 3 та 12 міс лікування.

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного обміну в пацієнтів груп комбінованого лікування та монотерапії

Показник	Візит	Монотерапія (n=30)	Комбінована терапія (n=30)
ЗХС, ммоль/л	Початковий	4,79 (3,79–6,09)	4,28 (3,72–4,76)
	3 міс	4,02 (3,6–4,97)	4,15 (3,42–4,67)
	12 міс	4,35 (3,88–5,37)	4,24 (3,48–4,53)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Початковий	2,44 (2,01–3,81)	2,42 (2,12–3,14)
	3 міс	2,42 (2,01–3,82)	2,48 (1,94–3,82)
	12 міс	2,57 (2,03–3,21)	2,31 (1,89–2,73)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Початковий	0,84 (0,75–1,04)	0,9 (0,76–1,09)
	3 міс	1,03 (0,81–1,17)	1,09 (0,95–1,31)
	12 міс	0,93 (0,82–1,06)	1,07 (0,87–1,37)
ХС неЛНПЩ, ммоль/л	Початковий	3,64 (2,95–4,72)	3,35 (2,85–4,03)
	3 міс	3,01 (2,47–3,65)	3,0 (2,67–4,0)
	12 міс	3,46 (2,87–4,44)	2,88 (2,41–3,38)*°
ТГ, ммоль/л	Вихідний	2,46 (2,09–3,45)	2,52 (2,1–3,14)
	3 міс	1,84 (1,5–2,38)*	1,4 (0,94–2,21)*°
	12 міс	1,79 (1,63–3,17)	1,26 (1–1,79)*°
ароА1, г/л	Початковий	1,23 (1,12–1,38)	1,2 (1,06–1,33)
	3 міс	1,4 (1,24–1,46)*	1,42 (1,31–1,62)*
	12 міс	1,32 (1,18–1,43)*	1,45 (1,29–1,62)*
ароВ, г/л	Початковий	0,89 (0,7–1,07)	0,91 (0,73–1,03)
	3 міс	0,87 (0,76–1,07)	0,9 (0,75–1,07)
	12 міс	0,97 (0,77–1,14)	0,87 (0,71–0,97)
ароВ/ароА1	Початковий	0,75 (0,59–0,91)	0,76 (0,64–0,9)
	3 міс	0,68 (0,61–0,8)	0,63 (0,52–0,78)*
	12 міс	0,74 (0,56–0,87)	0,57 (0,51–0,74)*°
ЛП(а), нмоль/л	Початковий	15,5 (7,0–54,0)	18,0 (7,0–72,0)
	3 міс	15,0 (7,0–41,7)	10,0 (5,0–59,4)*
	12 міс	18,4 (7,4–104,0)	11,8 (2,0–69,0)*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з початковим рівнем в тій же групі ($p < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Цей індивідуальний аналіз (табл. 6) щодо досягнення комплексних ліпідних цілей залежно від групи лікування показав, що комплексна ліпідознижувальна терапія, до складу якої входять симвастатин та фенофібрат, порівняно з тільки статинотерапією приводить до частішого досягнення та утримання кількох цільових рівнів ліпідних показників і може бути розглянута для групи хворих з дуже високим ризиком, які переносять ГКС на тлі ЦД 2-го типу. Але слід зауважити, що ця тенденція не досягла статистичної значущості внаслідок малого розміру досліджуваної вибірки.

Обидві досліджувані схеми терапії позитивно впливали на аполіпропротеїновий профіль, починаючи з ранніх етапів після перенесеного ГКС. Так, у групі комбінованої терапії через 3 міс підвищується рівень ароА1 до 1,42 (1,31–1,62) г/л (на 18,3 %; $p = 0,0005$ порівняно з початковим рівнем) з одночасним статистично незначущим зниженням

рівня ароВ до 0,9 (0,75–1,07) г/л (на 1 %). Ці зміни набували статистичної значущості ($p = 0,012$) при динамічному розрахунку більш важливого показника – відношення ароВ/ароА1: зниження до 0,63 (0,52–0,78) (на 17,1 % проти початкового рівня). Подібні, але менші за величиною і статистично незначущі зміни спостерігалися протягом перших 3 міс терапії в групі статинотерапії. У цій же групі також було встановлено підвищення рівня ароА1 до 1,4 (1,24–1,46 г/л; на 14,8 %; $p = 0,005$) порівняно з початковим рівнем, але без істотного супутнього зниження рівня ароВ і відношення ароВ/ароА1: до 0,87 (0,76–1,07) г/л (на 2,2 %) та до 0,68 (0,61–0,8) (на 9,3 %) відповідно ($p > 0,05$ в обох випадках). Тим не менше, міжгрупова різниця на час візиту через 3 міс не досягла статистичної значущості для всіх вищезгаданих параметрів аполіпропротеїнів за рахунок малої вибірки. Наприкінці спостереження (візит через 12 міс) досліджувані схеми тера-

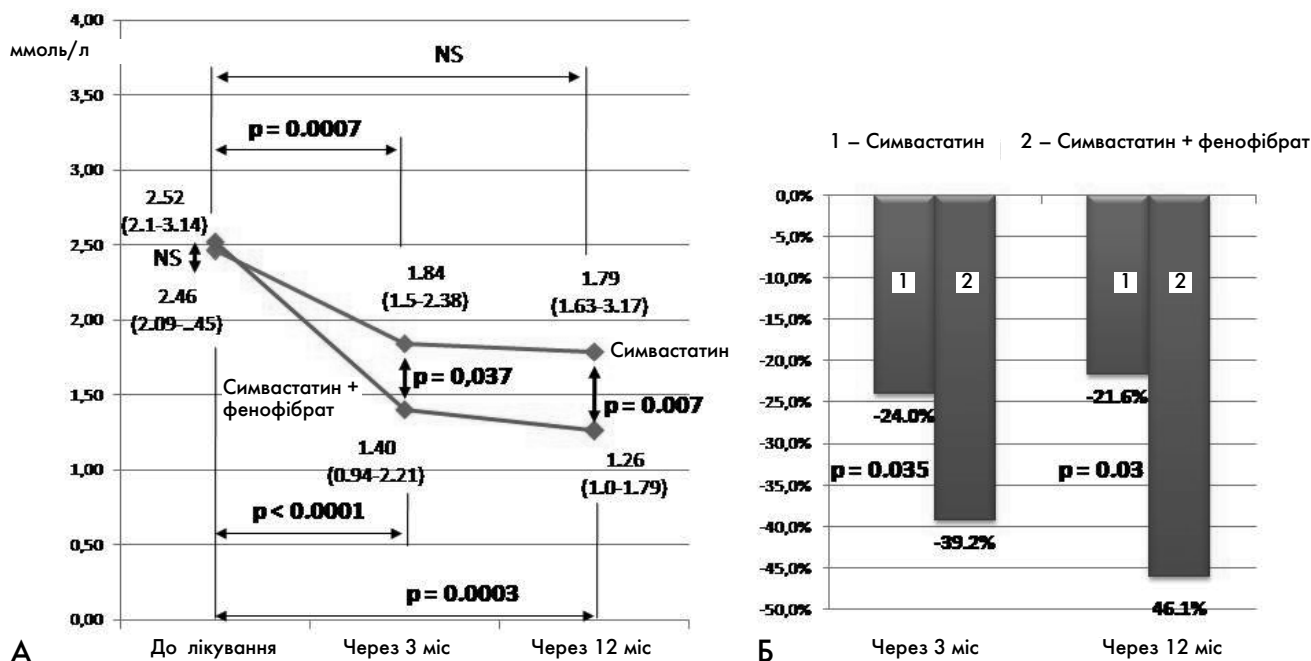


Рисунок. Абсолютні (А) та відносні (Б) зміни рівнів тригліцеридів у групах лікування на різних етапах дослідження.

пії продемонстрували різноспрямований вплив на метаболізм аполіпопротеїнів. Комбінована терапія, до складу якої входили статин та фенофібрат, зумовила подальше підвищення рівня ароА1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л (на 20,8 %; $p < 0,00001$ порівняно з початковим рівнем) і безперервне зниження рівня ароВ до 0,87 (0,71–0,97) г/л (на 4,4 %; $p > 0,05$) та відношення ароВ/ароА1 до 0,57 (0,51–0,74) (на 25 %; $p = 0,0005$ порівняно з початковим). Водночас у групі монотерапії симвастатином початкові позитивні зміни метаболізму аполіпопротеїнів наприкінці дослідження (візит через 12 міс) були втрачені. Цей факт підтверджується помітним зниженням рівня ароА1 до 1,32 (1,18–1,43) г/л (на 7 %; $p = 0,02$ порівняно з початковим рівнем) і навіть чіткою тенденцією до підвищення рівня ароВ до 0,97 (0,77–1,14) г/л (на 8,9 %), разом з відношенням ароВ/ароА1 0,74 (0,56–0,87) (на 1,3 %). У результаті цих двоспрямованих протилежних тенденцій змінюється і стає статистично значущою до 12-го місяця лікування навіть у такій маленькій вибірці міжгрупова різниця щодо відношення ароВ/ароА1 ($p = 0,047$).

Значне підвищення рівня ХС ЛПВЩ спостерігалось в обох групах через 3 міс, а також через 12 міс. Комбінована терапія зумовила збільшення ХС ЛПВЩ відповідно до 1,09 (0,95–1,31) ммоль/л (на 21 %; $p = 0,001$) і 1,07 (0,87–1,37) ммоль/л (на 19 % порівняно з початковим рівнем, $p = 0,0009$). Рівні ХС ЛПВЩ у групі монотерапії симвастатином становили 1,03 (0,81–

1,17) ммоль/л (збільшення на 23 %; $p = 0,007$) і 0,93 (0,82–1,06) ммоль/л (на 11 % порівняно з початковим рівнем; $p = 0,03$) через 3 та 12 міс лікування відповідно. Статистично значущих відмінностей щодо рівня ХС ЛПВЩ між групами не було на всіх етапах дослідження.

Що дійсно заслуговує на увагу – це набагато інтенсивніший позитивний вплив комбінованої терапії симвастатином та фенофібратом на рівні ЛП(а). Попри відсутність значної різниці його початкових рівнів між групами і на подальших етапах унаслідок дуже малого розміру вибірки та широкого діапазону міжіндивідуальних відхилень, комбінована терапія забезпечила значне зниження вмісту ЛП(а) порівняно з початковим рівнем протягом усього дослідження (як через 3 міс, так і через 12 міс). Відповідні значення становили 10,0 (5,0–59,4) нмоль/л ($p = 0,0004$) та 11,8 (2,0–69,0) нмоль/л ($p = 0,005$). Водночас у контрольній групі статинотерапії спостерігалось лише невелике зниження рівня ЛП(а) через 3 міс терапії до 15,0 (7,0–41,7) нмоль/л з подальшою інверсією змін ЛП(а) наприкінці дослідження через 12 міс: 18,4 (7,4–104,0) нмоль/л; $p > 0,05$ для обох порівнянь з початковим рівнем.

Обидва досліджувані режими лікування не мали негативного впливу на перебіг ЦД. Наприкінці періоду спостереження було зареєстровано незначне підвищення рівня глюкози натщесерце. При цьому в пацієнтів, які отримували комбіноване лікування з фенофібратом, глікемія була на

Таблиця 6

Відносна частота досягнення комплексних ліпідних цілей (ЄТК, 2011) у різних групах лікування

Показник	Візит	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
ХС ЛПНЩ	3 міс	10,7 %	14,3 %
	12 міс	25,0 %	6,3 %
ХС неЛПВЩ	3 міс	32,1 %	19,0 %
	12 міс	37,5 %	18,8 %
ТГ	3 міс	53,6 %	33,3 %
	12 міс	54,1 %	31,3 %
Комплексна ліпідна мета лікування	3 міс	10,7 %	4,8 %
	12 міс	20,8 %	0

За всіма показниками різниця статистично не значуща ($p > 0,05$).

рівні близько 9,0 (7,4–11,9) ммоль/л через 3 міс і 9,9 (7,7–14,2) ммоль/л на останньому візиті через 12 міс лікування. Така ж тенденція спостерігалася і в контрольній групі: 9,8 (7,5–14,6) і 12,0 (9,2–13,5) ммоль/л. Незважаючи на більше зниження рівня глюкози при комбінованому лікуванні, статистично значущих відмінностей між групами не було. В обох групах лікування зафіксовано позитивні зрушення щодо нижчих рівнів HbA1c. У групі комбінованого лікування значення HbA1c коливалися між 7,62 (6,76–9,38) % та 8,27 (7,05–9,54) % через 3 та через 12 міс відповідно ($p > 0,05$ для обох порівнянь з початковим рівнем). У контрольній групі через 3 міс відзначено зниження рівня HbA1c до 7,54 (7,02–9,23) % ($p = 0,036$ порівняно з початковим показником), але з подальшим значним збільшенням до 8,29 (7,23–10,05) %. Статистично значущої різниці між групами не було.

Комбіноване лікування симвастатином та фенофібратом природним чином привело до значного зниження вмісту сечової кислоти до 238 (193–309) мкмоль/л (–32,2 %) всього за 3 міс терапії ($p < 0,0001$ порівняно з початковим рівнем), і цей рівень утримувався весь період дослідження і становив 253 (204–307) мкмоль/л (–27,9 %) ($p = 0,002$) під час останнього візиту. Таких позитивних змін не спостерігали в контрольній групі: 348 (283–453) мкмоль/л (–3,3 %) і 378 (289–457) мкмоль/л (+ 5 %) через 3 і 12 міс ($p > 0,05$).

Комбінована терапія зумовила помірне підвищення рівня креатиніну, логічно пов'язане з розрахунковими значеннями ШКФ. Внутрішньогрупова динаміка була статистично значущою порівняно з вихідними рівнями. У 3-місячний візит ці показники становили 96,5 (77,6–113,9) мкмоль/л; $p = 0,017$ і (70,4±25,9) мл/(хв · 1,73 м²); $p = 0,0006$ під час останнього візиту. У контрольній

групі статистично значущого зниження ШКФ не зафіксовано: 84,0 (67,8–109,0) і 92 (73,5–107,5) мкмоль/л через 3 та 12 міс лікування. Цим значенням відповідали рівні ШКФ (74,0±21,8) і (68,4±19,2) мл/(хв · 1,73 м²) відповідно. Не виявлено випадків необхідності замісної терапії у зв'язку з погіршенням функції нирок. Зниження рівня ШКФ більш ніж на 30 % (попередньо визначений компонент комбінованої вторинної кінцевої точки) було встановлено у 7 пацієнтів у групі комбінованого лікування та у 2 пацієнтів контрольної групи. Усі ці випадки не потребували відміни досліджуваного препарату або зміни схеми лікування. Один пацієнт у групі комбінованого лікування зазнав підвищення рівнів АЛТ/АСТ більш як утричі від верхньої межі норми. Ця побічна реакція була повністю усунута після зменшення дози симвастатину до 20 мг на добу. Серйозних побічних дій, пов'язаних із лікувальними схемами, що вивчалися, включаючи ті, що становлять комбіновані вторинні кінцеві точки, в нашому дослідженні не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні за участю 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу, гіпертригліцеридемією та нещодавнім ГКС виявлено значні позитивні зміни концентрацій у плазмі ароА1, відношення ароВ/ароА1, зниження вмісту сечової кислоти, значне зниження рівнів ХС неЛПВЩ, ТГ, ЛП(а) у групі раннього комбінованого лікування з комбінованим призначенням симвастатину та фенофібрату на відміну від групи лікування тільки симвастатином. Виходячи із сучасних європейських рекомендацій [1], ці ліпід-

ні показники означені як ті, що мають додаткове клінічне значення, і їх корекція допомагає зниженню залишкового серцево-судинного ризику. Причому найбільше додав у доказовості саме рівень ЛП(а), якому приділяється увага і в європейських, і в американських рекомендаціях 2019 р. Комбінована терапія не була більш ефективною для зниження рівня ЗХС, рівнів ХС ЛПНЩ порівняно з лікуванням симвастатином. Деякі моменти сприяють клінічній значущості та важливості проведеного дослідження.

1. Ранній початок комбінованої терапії після ГКС є ефективним і безпечним протягом тривалого часу спостереження (1 рік) без серйозних побічних явищ.

2. Подібна комбінована терапія приводить до значно ефективнішої корекції атерогенної дисліпідемії, що дозволяє усунути залишковий серцево-судинний ризик у цій групі пацієнтів з ГКС з дуже високим додатковим ризиком.

3. Комбінована терапія має прямий позитивний вплив на всі рівні аполіпопротеїнів, включаючи ЛП(а), таким чином корегуючи цей важливий шлях прогресування атеросклеротичного захворювання.

4. Статинотерапія у пацієнтів із ЦД та атеросклерозом не приводить до постійних позитивних змін у метаболізмі аполіпопротеїну ЛП(а), а навіть спричиняє незначне збільшення його рівня, і це дуже важливо щодо частоти зростання повторних гострих інфарктів міокарда згідно з дослідженням INTERHEART [15]. Значення запропонованої дослідниками комбінованої терапії, але без оцінювання змін рівнів ЛП(а) також зафіксували К.К. Koh та співавтори [10], проте на тлі хронічного перебігу хвороб.

Мало відомо про терапевтичну значущість корекції рівнів ЛП(а) у комплексі позитивного впливу на процеси атеросклерозу та кальцифікації [7]. Але той факт, що комбінація симвастатину і

фенофібрату також має плейотропний протизапальний ефект, був доведений і результатами дослідження DIACOR [13] та окремо згадується в рекомендаціях ЄТК 2019 р. [1].

Результати нашого дослідження також підтвердили попередній висновок [5] щодо взаємозв'язку рівнів НbA1c і низького рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД, а також значення ретельного супутнього лікування ЦД для досягнення та утримання комплексних ліпідних цілей, оскільки коливання рівня глюкози частково та самостійно призводять до уразливості атеросклеротичної бляшки [11]. Аналізуючи профіль безпеки запропонованої комбінованої терапії симвастатином та фенофібратом, ми можемо стверджувати, що він не поступається профілю безпеки терапії тільки симвастатином як щодо рівня креатиніну, так і для зниження ШКФ, про що раніше згадували експерти [9], і при її використанні не виникає необхідності відміни лікування. З другого боку, позитивний вплив комбінованої терапії веде до зниження вмісту сечової кислоти, як було чітко показано нашими даними.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу з атерогенною дисліпідемією ранній початок комбінованої терапії симвастатином з фенофібратом є так само безпечним, як і монотерапія симвастатином. Ця комбінована терапія набагато ефективніша щодо зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності, тригліцеридів та вмісту ліпопротеїну (а), аполіпопротеїну В і щодо поліпшення відношення ароВ/ароА1 унаслідок відносно вищого і значного постійного підвищення рівня аполіпопротеїну А1 на відміну від монотерапії симвастатином.

ClinicalTrials.gov: NCT02015988.

Автори отримали дослідницький грант від Abbott Pharmaceutical NCT.gov:A14-284.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, написання статті – О.К., С.Р.; збір матеріалу – П.К., Т.П.; аналіз матеріалу – О.К., П.К.; статистичне опрацювання даних – С.Р.; формулювання висновків – О.К.

Література

1. Baigent C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41.– P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Bittner V., Bertollet M., Barraza R. Felix and the BARI 2D Study Group Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival The BARI 2D Trial // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 66.– P. 765–773.
3. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention &

- Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Chacón Piñero A., Nogales-Asensio J.M., Martínez-Carapeto A. et al. Current Management of Hyperlipidemia in Patients Discharged With a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome // Rev. Esp. Cardiol.– 2016.– Vol. 69 (1).– P. 75–85.
 5. Cordero A., Moreno-Arribas J., Bertomeu-Gonzalez V. et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are independently associated with acute coronary heart disease in patients hospitalized for chest pain // Rev. Esp. Cardiol.– 2012.– Vol. 65 (4).– P. 319–325.
 6. Ferrari R. et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 18 (Suppl. C). C2–C12. The Heart of the Matter. doi: 10.1093/eurheartj/suw009.
 7. Gencer B., Kronenberg F., Stroes E.S., Mach F. Lipoprotein(a): therevenant // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38.– P. 1553–1560. doi:10.1093/eurheartj/ehx033.
 8. Grundy S.M., Arai H., Barter P. et al. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary // Atherosclerosis.– 2014.– Vol. 232.– P. 410–413.
 9. Joshi P.H., Martin S.S., Blumenthal R.S. The remnants of residual risk // JACC.– 2015.– Vol. 65, N 21.– P. 2276–2278.
 10. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45.– P. 1649–1653.
 11. Kuroda M., Shinke T., Sakaguchi K. et al. Effect of daily glucose fluctuation on coronary plaque vulnerability in patients pre-treated with lipid-lowering therapy a prospective observational study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 8.– P. 800–811.
 12. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2008.– Vol. 51.– P. 724–730.
 13. Muhlestein J.B., Heidi T. May, Jensen J.R. et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrates, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia The DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) Study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 396–401.
 14. Schwartz G.G., Abt M., Bao W. et al. PHDFasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins // J. Am. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 65.– P. 2267–2275.
 15. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet.– 2004.– Vol. 364.– P. 937–952.
 16. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 00.– P. 1–66. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

Эффективность и переносимость ранней комбинированной липидоснижающей терапии симвастатином и фенофибратом по сравнению с симвастатином у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и гипертриглицеридемией

Е.А. Коваль, С.В. Романенко, П.А. Каплан, Т.В. Пугач

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Цель работы – оценить эффективность и безопасность ранней комбинированной липидоснижающей терапии симвастатином и фенофибратом по сравнению с симвастатином у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гипертриглицеридемией (ГТГ), которые переносят острый коронарный синдром (ОКС).

Материалы и методы. Пациенты (n=60) с СД 2-го типа и ГТГ были рандомизированы в течение 5–21 дня от начала любой формы ОКС к лечению комбинацией симвастатина 40 мг и фенофибрата 145 мг ежедневно, или только симвастатина 40 мг ежедневно в течение 12 мес. Через 3 и 12 мес после рандомизации оценивали динамику уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), высокой (ХС ЛПВП) и невысокой (ХС неЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), долю пациентов, у которых были достигнуты и удерживались целевые уровни липидов в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2011 г., изменения уровней аполипопротеинов А1, В (apoA1 и apoB), липопротеина (a) – ЛП(a), отношения apoB/apoA1. Исследовались уровни гликозилированного гемоглобина, мочевой кислоты и общие параметры безопасности лечения (АЛТ/АСТ, креатинин, скорость клубочковой фильтрации).

Результаты и обсуждение. В течение исследования не было статистически значимых различий между группами по изменениям ОХС и ХС ЛПНП (p>0,05). Отмечено статистически значимое стойкое снижение ХС неЛПВП до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л при комбинированной терапии (p=0,042) по сравнению с очевидной тенденцией его увеличения до 3,46 (2,8–4,44) ммоль/л в группе приема только статинов через 12 мес лечения со статистически значимыми межгрупповыми различиями (p=0,047). Наблюдалась постоянная значительная степень снижения ТГ в группе комбинированного лечения, как через 3 мес (p=0,037), так и через 12 мес (p=0,007) со значительным различием между группами: соответственно p=0,035 и p=0,03. При комбинированной терапии повысился уровень apoA1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л (p<0,00001 по сравнению с исходным), снизились уровень apoB до 0,87 (0,71–0,97) г/л (p>0,05) и

отношение apoB/apoA1 до 0,57 (0,51–0,74) ($p=0,0005$ по сравнению с исходным). В группе монотерапии статинами был отмечен исходный более высокий уровень apoA1, который через 3 мес лечения заметно снизился до 1,32 (1,18–1,43) г/л ($p=0,02$ по сравнению с исходными данными), повышение уровня apoB до 0,97 (0,77–1,14) г/л вместе с ростом отношения apoB/apoA1, достигшим 0,74 (0,56–0,87) с межгрупповым отличием отношения apoB/apoA1 ($p=0,047$) в конце исследования. В группе комбинированной терапии уровень ЛП(a) по сравнению с начальным уменьшался на протяжении всего исследования: через 3 мес ($p=0,0004$) и через 12 мес ($p=0,0005$), в отличие от небольшого роста этого показателя в группе монотерапии ($p>0,05$). Комбинированное лечение с фенофибратом привело к значительному снижению уровня мочевой кислоты через 3 мес лечения ($p<0,0001$ от исходного уровня), и этот уровень удерживался весь период исследования ($p=0,002$) без каких-либо изменений в контрольной группе. Комбинированная терапия была связана с небольшим, но значимым ($p=0,0006$) снижением функции почек во время исследования, чего не наблюдалось в группе статинотерапии, но без прекращения лечения и потребности в нефрозаместительной терапии.

Выводы. Комбинированная терапия симвастатином и фенофибратом у пациентов с СД 2-го типа и ГТГ, инициированная в ранние сроки после ОКС, в течение одного года является безопасной и эффективной в коррекции атерогенной дислипидемии, нормализует метаболизм аполипопротеинов и снижает уровень ЛП(a) и мочевой кислоты в отличие от монотерапии симвастатином.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, острый коронарный синдром, сахарный диабет, терапия, фенофибрат, симвастатин.

Effectiveness and tolerability of early initiation of combined lipid-lowering therapy included simvastatin and fenofibrate vs simvastatin alone in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia

O.A. Koval, S.V. Romanenko, P.O. Kaplan, T.V. Pugach

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The aim – to determine the effect of early statin-fibrate combination therapy on correction of atherogenic dyslipidemia and apoprotein metabolism in acute coronary syndrome (ACS) patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Patients ($n=60$) with T2DM, hypertriglyceridemia (HTG), were randomly assigned in 5–21 days of onset of any form of ACS to receive a combination of simvastatin 40 mg and fenofibrate 145 mg daily or simvastatin 40 mg daily during 12 months. At 3 and 12 months after randomization, we measured levels of absolute and percent changes in the total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C), TG levels, percentage of patients achieving and retaining complex lipid goals according to ESC 2011 guideline, absolute and percent changes in apoproteins A1 and B (apoA1 and apoB) levels, apoB/apoA1 ratio and lipoprotein (a) (Lp(a)), HbA1c, uric acid and common safety measurements (ALT/AST, creatinine levels, eGFR).

Results and discussion. Nonsignificant TC levels decrease all over the study without intergroup difference ($p>0,05$) was seen with the same results as for LDL-C levels in both groups. Constant decrease of Non-HDL-C to 2.88 (2.41–3.38) mmol/L with combined treatment ($p=0,042$ with index level) vs evident tendency to its increase 3.46 (2.87–4.44) mmol/L in the only statin group in 12 months was registered with intergroup difference ($p=0,047$). The constant greater extent of TG lowering in combined treatment was seen both at 3 months ($p=0,037$), and at 12 months ($p=0,007$) with significant intergroup changes: $p=0,035$ and $p=0,03$ respectively. Combination therapy has increased apoA1 to 1.45 (1.29–1.62) g/L ($p<0,00001$ with initial), decrease apoB level to 0.87 (0.71–0.97) g/L ($p>0,05$) and apoB/apoA1 relation to 0.57 (0.51–0.74) ($p=0,0005$ compared to initial). In statin group initial moderate increase of apoA1 in 3 months changed by its prominent decrease to 1.32 (1.18–1.43) g/L ($p=0,02$ with initial data), apoB increase to 0.97 (0.77–1.14) g/L along with apoB/apoA1 relation 0.74 (0.56–0.87) with intergroup difference apoB/apoA1 relation ($p=0,047$) at the study end. Combined therapy provided significant decrease of Lp(a) content compared to initial level all over the study: in 3 months ($p=0,0004$) and in 12 months ($p=0,0005$) unlike slight elevation during the study in simvastatin group ($p>0,05$). The combined therapy treatment with fenofibrate had led to highly significant decrease of uric acid levels just in 3 months of treatment ($p<0,0001$ from baseline) and this level withheld all the study period ($p=0,002$) without any changes in the control group. Combined therapy was associated with slight but significant ($p=0,0006$) decline of renal function during the study, not seen in the statin group without treatment withdrawal and requirements of replacement therapy.

Conclusion. The combined therapy with simvastatin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus and HTG initiated early after ACS for one year period is safe, effectively corrects atherogenic dyslipidemia, normalizes apolipoprotein metabolism and decreases Lp(a), uric acid levels unlike simvastatin therapy alone.

Key words: atherogenic dyslipidemia, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, treatment, phenofibrate, simvastatin.