

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ И ФЕНОФИБРАТОМ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ



Солеева Ситора Шахобовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

КЕКСА БЕМОРЛАРДА РОЗУВАСТАТИН ВА ФЕНОФИБРАТ БИЛАН КОМБИНАЦИЯЛАНГАН ТЕРАПИЯ НАТИЖАЛАРИ

Солеева Ситора Шахобовна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

RESULTS OF COMBINATION THERAPY WITH ROSUVASTATIN AND FENOFIBRATE IN ELDERLY PATIENTS

Soleeva Sitora Shakhobovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: soleevasitora1984@gmail.com

Резюме. Ҳозирги вақтда кекса беморлар ўлимнинг асосий сабаби юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлиб қолмоқда. Бироқ, ЮИК билан оғриган беморларни олиб бориши бўйича самарали ишлар ҳаёт сифатини яхшилаш учун тери орқали коронар аралашувлар (ТКА) ўтказилади. Тадқиқотимизнинг мақсади юрак ишемик касаллиги бўлган кекса беморларда режаслаштирилган эндоваскуляр аралашувларда розувастатин ва фенофибратнинг самарадорлигини ўрганиш эди. Ушбу мақолада беморларнинг аксарияти кекса ёшда ва ЮИК, стабил стенокардия 2-3 ФС таъхиси қўйилганлиги таҳлил қилинган. 109 нафар бемор тегиштирилди, уларнинг ўртача ёши $65,3 \pm 0,4$ ёш-ни ташкил этди. 20 мг дозада розувастатин ва 145 мг дозада фенофибрин кислотасини қўшалоқ гиполлипидемик даволаш фонида 6 ва 12 ойдан кейин липид профили даражасини таҳлил қилиб, меъёрий қийматларга яқинлашди. Барча яллигланиш цитокинлари - IL-6, С-реактив оқсил (СРО) ва TNF- α даражаси пасайиш тенденциясига эга бўлди, бу статинларнинг плейотроп таъсирини исботлайди.

Калит сўзлар: ЮИК, тери орқали коронар аралашув, яллигланиш олди цитокинлари, розувастатин, фенофибрат, IL-6, TNF- α , СРО.

Abstract. Ischemic heart disease (IHD) remains the leading cause of death in elderly patients. However, effective work on the management of patients with coronary artery disease to improve the quality of life is performed by percutaneous coronary interventions (PCI). The aim of our study was to study the effectiveness of rosuvastatin and fenofibrate during elective endovascular interventions in elderly patients with coronary artery disease. In this article, it was analyzed that the majority of patients were elderly and diagnosed with coronary artery disease, stable angina 2-3 FC. 109 patients were examined, the average age was 65.3 ± 0.4 years. Analyzing the level of the lipid profile after 6 and 12 months while taking double lipid-lowering therapy with rosuvastatin at a dose of 20 mg and fenofibric acid at a dose of 145 mg, they approached the normative values. The level of all pro-inflammatory cytokines - IL-6, CRP and TNF- α tended to decrease, which proves the pleiotropic effects of statins.

Key words: CHD, percutaneous coronary intervention, pro-inflammatory cytokines, rosuvastatin, fenofibrate, IL-6, TNF- α , CRP.

Актуальность. В мире сердечно-сосудистые заболевания представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, а также характеризуются широкой распространенностью и множеством осложнений [6]. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире.

Ежегодная летальность составляет около 30% от всех случаев смерти, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца, что составляет 12,8% [4,10]. В Узбекистане 53% смертей среди населения в возрасте от 30 до 70 лет связаны с ССЗ. За последние 5 лет число случаев ССЗ увеличилось на 20% даже среди молодежи. В целом ССЗ

диагностируются у около 4 млн. человек, что составляет 12% от общей численности населения [8]. Вредные привычки, метаболический синдром, особенно ожирение, являются одним из основных факторов риска развития ССЗ. Поэтому замедление прогрессирования ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, назначение патогенетически обоснованного лечения, улучшение качества жизни пациентов и профилактика осложнений заболевания являются одними из важнейших задач [1,9].

Процесс старения населения в последние десятилетия становится актуальной проблемой во всем мире. Частота встречаемости ССЗ у лиц пожилого возраста высокая, поэтому многим пожилым пациентам рекомендуют статины для первичной профилактики ССЗ [2].

ЧКВ у лиц пожилого возраста, достоверно доказано преимущество ЧКВ над консервативной и тромболитической терапией даже у этой категории пациентов. Но они считаются более тяжелой группой, пациенты пожилого возраста демонстрируют худший прогноз как по летальности, так и по отдаленной смертности [3]. При этом способы снижения ССО представляют большой научно-практический интерес в геронтологической практике.

За последние годы значительно большее число больных стало выживать после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) за счет достижений в интенсивной терапии и адекватной тактики оперативного лечения ИБС [7]. Однако существующие способы предупреждения осложнений течения ИБС не всегда оказываются эффективными, что подтверждает перспективность поиска новых, универсальных, высокочувствительных и специфичных прогностических маркеров [5]. В связи с этим необходимы научные исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца, а также совершенствование и внедрение эффективных схем лечения, основанных на оценке уровня липидного профиля, провоспалительных цитокинов и уровня нейротрофического пептида.

Цель исследования: изучить эффективность розувастатина и фенофибрат при плановых эндоваскулярных вмешательствах у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования: Работа была проведена на базе Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Всего было обследовано 109 пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия ФК 2-3. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял от 60 до 74 лет ($65,3 \pm 5,5$ лет). Общий состав пациентов, включенных в

исследование: 73 мужчин (66,06%), 37 женщин (33,94%). Срок наблюдения больных составил 12 месяцев (от 2022 до 2023 гг). В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, иммунологические (ИЛ-6, ФНО- α , СРБ), инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиография) и статистические методы исследования. Лабораторные данные, включали в себя общие анализы крови, биохимические показатели, липидный спектр крови и показатели уровня провоспалительных цитокинов.

Пациенты в зависимости от проведенной терапии методом «не случайной выборки» были разделены на 2 группы: I группу составили 56 пожилых больных с диагнозом ИБС, которым также было проведено ЧКВ с дальнейшей базисной терапией, включающий статины в средней дозе 20 мг и титрацией препарата в зависимости от уровня общего холестерина и ХС ЛПНП и фенофибрат в дозе 145 мг при высоком уровне триглицеридов. Во II группе 53 больных пожилого возраста с диагнозом ИБС, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с дальнейшей базисной терапией и строгим контролем приема статинов.

Все пациенты, включенные в исследование получали базисную терапию, которая включала бета-адреноблокатор (бисопролол 2,5-5 мг/сут), ингибитор АПФ (периндоприл 4-8 мг/сут, эналаприл 5-10 мг), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин 2,5-5 мг/сут); двойную антиагрегантную терапию (клопидогрель 75 мг и кардиомагнил или тромбопол 75 мг/сут), при необходимости были назначены нитраты (нитроглицерин таб, нитроминт аэрозоль или изосорбид-монострат 20-40 мг/сут). А также всем больным в качестве патогенетического лечения назначали статины, в частности розувастатин в средней дозе 20 мг.

Все больные после ЧКВ продолжали базисную терапию, в том числе статины, в частности розувастатин – в дозе 20 мг/сут, при необходимости 40 мг в зависимости от липидного спектра, а также двойная антиагрегантная терапия – ацетилсалициловая кислота и клопидогрель. Пациенты I группы с гипертриглицеридемией наряду с розувастатином принимали фенофибрат в дозе 145 мг.

Через 6 и 12 месяцев были изучены конечные точки: ИМ, повторная госпитализация, летальность, повторное вмешательство.

Результаты исследования: у пациентов пожилого возраста из сопутствующей патологии выявили, что большинство из них в анамнезе имели ПИКС (60,1%) и АГ2 (81,2%). Средние показатели САД и ДАД у пациентов, страдающих АГ составлял $138 \pm 1,31$ и $93 \pm 1,03$ мм.рт. ст. У пациентов один компонент гипотензивной

терапии назначался в 7,2%, комбинация из 2-х препаратов в 37,1%, из 3-х 29,8%, четырех в 6,8%. Целевой уровень артериального давления ниже 140/90 мм рт.ст. достигнут в 29% случаев, а уровень ниже 130/80 мм рт.ст. только у 9% пациентов.

Ожирение 1 степени у 44,4% случаев выявили в 1 группе, у них же 2 степени 8,9% и 3 степени 2,2% случаев. Во 2 группе 27,9%, 7% и 2,3% соответственно. Наряду с этим и на развитие у 44 пациентов оказались курильщиками, из них 53,5% приходится к пациентам 2 группы и 46,7

% к 1 группе. У наших пациентов пожилого возраста лиц, употребляющих алкоголя меньше, но он есть, частота встречаемости 28 % и 22% в 1 и 2 группах соответственно. У 87 пациентов регистрировали ХСН. При этом у 70 пациентов ХСН 3 ФК и у 17 ХСН 2 ФК. Распределение ХСН по группам имел разнонаправленный характер. СД у обследованных пациентов имел следующий характер: в 1 группе - 16,3%, во 2 группе -18%.

Среди важнейших факторов риска ССЗ, выделяют прежде всего дислипидемию.

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей липидного профиля и провоспалительных цитокинов у больных 1 группы (розавастатин+фенофибрат n=56)

Показатель	Исходно		Через 6 мес.		Через 12 мес.		Р
	М	м	М	м	М	м	
ОХ	6,15	0,12	4,98	0,09	3,76	0,10	<0,001
ЛПВП	0,86	0,04	1,20	0,03	1,67	0,05	<0,001
ЛПНП	3,08	0,09	2,51	0,09	2,06	0,08	<0,001
ТГ	2,49	0,06	2,01	0,03	1,41	0,03	<0,001
IL-6	12,20	0,46	8,53	0,30	4,88	0,22	<0,001
ФНО-α	4,32	0,08	3,52	0,06	2,62	0,05	<0,001
СРБ	2,72	0,07	2,18	0,06	1,57	0,05	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий между показателями исходно, через 6 и 12 мес.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей липидного профиля и провоспалительных цитокинов у больных 2 группы (розувастатин n=53)

Показатель	Исходно		Через 6 мес.		Через 12 мес.		Р
	М	м	М	м	М	м	
ОХ	6,06	0,09	5,25	0,08	4,57	0,08	<0,001
ЛПВП	1,02	0,03	1,25	0,02	1,60	0,04	<0,001
ЛПНП	2,78	0,09	2,37	0,08	2,04	0,08	<0,01
ТГ	1,90	0,06	1,53	0,05	1,16	0,04	<0,001
IL-6	11,51	0,46	8,67	0,38	6,54	0,24	<0,001
ФНО-α	3,94	0,06	3,35	0,06	2,77	0,07	<0,001
СРБ	2,49	0,04	1,86	0,05	1,31	0,04	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий между показателями исходно, через 6 и 12 мес.

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь (r) показателей через 6 и 12 месяцев в 1 группе (n=56)

Показатели	IL-6		ФНО-α	
	6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.
ОХ	0,84*	0,87*	0,43	0,95*
ЛПВП	-0,38	-0,43	-0,41	-0,55
ЛПНП	0,71*	0,71*	0,55*	0,88*
ТГ	0,56	0,49	0,19	0,53

Примечание - * - P<0,05

Таблица 4. Корреляционная взаимосвязь (r) показателей через 6 и 12 месяцев во 2 группе (n=53)

Показатели	IL-6		ФНО-α	
	6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.
ОХ	0,95*	0,67	0,95*	0,48
ЛПВП	0,51	0,53	0,53	0,32
ЛПНП	-0,78*	-0,51	-0,81*	-0,49
ТГ	0,83*	0,85*	0,85*	0,70*

Примечание - * - P<0,05

В наших исследованиях средняя концентрация ОХС в крови в целом по группам составила $6,15 \pm 0,12$ и $6,06 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно. Содержание ТГ в крови достигало в среднем в 1 группе $2,49 \pm 0,06$ и $1,90 \pm 0,06$ ммоль/л. Наряду с этим снижение концентрации ЛПВП отмечено в обеих группах больных $-0,86 \pm 0,04$ и $1,02 \pm 0,03$ ммоль/л. Надо отметить, что более заметные изменения относились к уровню ЛПНП, повышение которого наблюдалось также в обеих группах $3,08 \pm 0,09$ и $2,78 \pm 0,09$ ммоль/л.

Результаты определения ФНО- α у пациентов ИБС свидетельствуют о ее статистически незначимом повышении в обеих группах пациентов, однако во 2 группе по сравнению с 1 группой достоверно значимо высокий. Наряду с этим проведенные исследования показали, что у больных ИБС в обеих группах также наблюдается повышение уровня IL-6 в сыворотке крови. СРБ в 1 группе составил $2,72 \pm 0,07$ мг/л, а во 2 группе $2,49 \pm 0,04$ мг/л соответственно.

Показатели липидного обмена и провоспалительных цитокинов на отдаленном этапе наблюдения показал, что у больных 1 группы при поступлении и после лечения показал существенное снижение липидного профиля и уровня провоспалительных цитокинов, что говорит об эффективности лечения после стентирования коронарных сосудов.

Через 6- 12 месяцев после процедуры ЧКВ, пациенты приглашались на амбулаторные приемы. При этом нами выполнялись клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, ЭХОКГ. При наличии ангиографических признаков рестеноза стента, было рекомендовано повторное эндоваскулярное вмешательство коронарных сосудов. Нами были анализированы следующие конечные точки: ИМ, летальность, повторные вмешательства, госпитализация.

В обеих группах пациентов имеется положительная динамика со стороны клинического статуса. Однако, в 1 группе пациентов отмечено значительное снижение средней количество приступов стенокардии (на 51%, $p < 0.05$) и количество приема нитроглицерина (на 56%, $p < 0.05$) в неделю по отношению к исходным данным.

Через 6 месяцев наблюдения по большим сердечно-сосудистым осложнениям, таких как ИМ, повторные вмешательства, достоверных различий между исследуемыми группами не наблюдается. Частота ИМ составила 2,2% и 5,0% соответственно в 1-й и 2-й группе, а ПВ 2,2% и 2,3% соответственно. К 12 месяцу наблюдения по частоте больших ССО, группы уже различались между собой. Частота ИМ составила у пациентов 2-й группы 7,0 % ($n=3$), и на данном этапе наблю-

дения в данной группе умерли двое пациентов (5,0 %) от ИМ.

В 1-й группе летальных исходов не наблюдалось, но у одного (2,2%) пациента регистрировали ИМ. ПВ были проведены у 3х пациентов во 2 группе, что составило также 7,0%, а в 1 группе только у одного пациента (2,3%). Надо отметить, что в обеих группах не была зарегистрирована госпитальная летальность.

Через 12 месяцев прослеживается более значимая разнонаправленность по конечным точкам ИБС. В 1 группе выявили положительную динамику, летальность не была зарегистрирована, ИМ у одного пациента - мелкоочаговый ИМ (2%) и у одного (2,2%) пациента провели ПВ, во 2 группе обследованных лиц у двоих ИМ (5%), у одного летальный исход (2,4%).

Также нами был проведен анализ корреляционных связей между лабораторными показателями после ЧКВ.

Как видно из полученных данных в 1 группе пациентов через 6 и 12 месяцев после ЧКВ сохраняются прямые корреляционные связи между ОХС и ИЛ-6, ОХС и ФНО- α , ЛПНП и ИЛ-6, ЛПНП и ФНО- α , ТГ и ИЛ-6. Наряду с этим логичная обратная корреляционная связь между ЛПВП и ИЛ-6, ФНО- α .

Во 2 группе пациентов прямая корреляционная связь имеется ОХС и ИЛ-6, ФНО- α , между ЛПНП и ИЛ-6, ФНО- α обратная связь, между ТГ и ИЛ-6, ФНО- α между ЛПВП и ИЛ-6, ФНО- α прослеживается также прямая корреляционная связь после ЧКВ на 6 и 12 месяца. Однако эта связь слабая.

В нашей работе также нами была оценена безопасность статинов, т.е. мы проанализировали уровень АСТ, АЛТ, КФК, билирубина и креатинина. Назначение даже 40 мг розувастатина оказалось безопасным у пациентов пожилого возраста.

Обсуждение результатов исследования. Уровень общего холестерина в 1 группе через 6 и 12 месяцев на фоне приема двойной гиполипидемической терапии приближались к нормативным значениям. Повышение содержания ЛПВП в крови на отдаленном этапе наблюдения в изучаемых группах носил одинаковый характер. Аналогичные изменения, как и по уровню общего холестерина наблюдались в анализах ХС ЛПНП. Целевые уровни ХС ЛПНП во 2 группе были достигнуты у 23% пациентов, тогда как во 2 группе изучаемый показатель составил 18%. В обеих группах имеет место снижение триглицеридов, то есть разнонаправленности по динамики не прослеживается.

Уровень всех провоспалительных цитокинов – IL-6, СРБ и ФНО- α имели тенденцию к снижению, что еще раз доказывает плейотропные эффекты статинов, особенно это касается IL-6,

которая уже снижалась через неделю после приема статинов ($p < 0,05$).

У пациентов 1 группы через 6 и 12 месяцев после ЧКВ сохраняются прямые корреляционные связи между ОХС и ИЛ-6, между ЛПНП и ИЛ-6, между ТГ и ИЛ-6. Наряду с этим логичная обратная корреляционная связь между ЛПВП и ИЛ-6. Во 2 группе пациентов прямая корреляционная связь имеется между ОХС и ИЛ-6, между ЛПНП и ИЛ-6, между ТГ и ИЛ-6, ФНО-а, между ЛПВП и ИЛ-6 прослеживается также прямая корреляционная связь после ЧКВ на 6 и 12 месяца. Однако эта связь слабая.

Выводы. Таким образом, у пожилых пациентов на фоне комбинированной гиполипидемической терапии более значимо снижается ОХС, ЛПНП и ТГ, наряду с этим наблюдается достоверное снижение провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ФНО-а и СРБ по отношению к исходным показателям за счёт плейотропных эффектов розувастатина и фенофибрат. А также у лиц пожилого возраста, которым было проведено комбинированное лечение розувастатином и фенофибратом наблюдаются корреляционная связь между липидным спектром крови и провоспалительными цитокинами в связи с тем, что между дислипидемией и эндотелиальным повреждением имеется патогенетическая взаимосвязь.

Литература:

1. Агабабян И. Р. и др. Важность раннего выявления осложнений при хронической обструктивной болезни легких //Journal of cardiorespiratory research. – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 30-37.
2. Амбросова Т.Н. Терапевтическая коррекция атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме. Международный медицинский журнал. 2013.
3. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Свёклина Т.С. и др. Гиполипидемическая терапия у пожилых пациентов. В фокусе – статины и прогноз. Артериальная гипертензия. 2011. 17(5). с.415-424.
4. Бугаенко В.В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца. Украинский кардиологический журнал. 2015. №6. с.100-112.
5. Иванов Д. О., Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. И др. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. Медицина и организация здравоохранения, 2019. 4(2), с.4-12.
6. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р., Исмоилова Ю. А. Мировой опыт работы специализированных

клиник по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью //Вестник врача. – 2021. – №. 3. – С. 100.

7. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р. Связь заболеваний пародонта с острым коронарным синдромом (литературный обзор) //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 4. – С. 252.

8. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста //Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.

9. Солеева С.Ш. Статины и провоспалительные цитокины при ИБС после стентирования коронарных сосудов. Журнал

кардиореспираторных исследований. 2022. №3(2).

10.Элламонов С.Н., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А. и др. Факторы прогрессирования артериальной гипертензии у больных в коморбидности с сахарным диабетом 2 типа. Журнал кардиореспираторных исследований, 2021. 2(2).

11.Word Health Organization. Preventing chronic disease: A vital investment //http://www.who.int/chp/chronic disease report/

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ И ФЕНОФИБРАТОМ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Солеева С.Ш.

Резюме. В настоящее время ведущей причиной смерти пожилых пациентов остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Однако, эффективная работа по ведению больных с ИБС для улучшения качества жизни проводятся чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Целью нашего исследования было изучить эффективность розувастатина и фенофибрат при плановых эндоваскулярных вмешательствах у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. В данной статье было проанализировано, что большинство больных были в пожилом возрасте и с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия 2-3 ФК. Было обследовано 109 больных, средний возраст, которых составлял $65,3 \pm 0,4$ лет. Анализируя уровень липидного профиля через 6 и 12 месяцев на фоне приема двойной гиполипидемической терапии розувастатином в дозе 20 мг и фенофибриновой кислоты в дозе 145 мг, приближались к нормативным значениям. Уровень всех провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, СРБ и ФНО-а имели тенденцию к снижению, что доказывает плейотропные эффекты статинов.

Ключевые слова: ИБС, чрескожное коронарное вмешательство, провоспалительные цитокины, розувастатин, фенофибрат, ИЛ-6, ФНО-а, СРБ.