

თბილისის სახელწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ლაშა ჯაფარიძე

ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინირებული მკურნალობის  
ეფექტურობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს

დისერტაცია

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი

2018

ნაშრომი შესრულებულია ნ. ბოხუას სახელობის სისხლძარღვთა და გულის დაავადებათა ცენტრში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ირაკლი მეგრელაძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ექსპერტები:

- 1) მანანა კიკნაძე, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
- 2) ნუგზარ ნარსია, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
- 3) ბეჟან წინამძღვრიშვილი, წინამძღვრიშვილის სახ. კარდიოლოგიის ცენტრის დირექტორი, თსუ მედიცინის ფაკულტეტის თერაპიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი

დისერტაციის წინასწარი განხილვა (აპრობაცია) შედგა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის შინაგანი დაავადებათა პირველი დეპარტამენტის და პროფესიული გაერთიანების (საქართველოს კარდიოლოგთა ასოციაცია, საქართველოს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პრევენციის და რეაბილიტაციის ასოციაცია, თბილისის კარდიოლოგთა ასოციაცია) სხდომაზე 2017 წლის 27 დეკემბერს.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზ. №29).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2018 წლის 4 ივნისს, 16:00 სთ-ზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ადმინისტრაციულ კორპუსში, I სართულზე (ვაჟა-ფშაველას გამზირი 33).

**TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**Lasha Japaridze**

**Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes**

**Thesis of Scientific Study for the Academic Degree of PhD in Medicine**

**Tbilisi**

**2018**

The Scientific Study is completed in the Centre of Vascular and Heart Diseases

Scientific Tutor of Research:

Irakli Megreladze, M.D., PhD, Professor

Experts:

1) Manana Kiknadze, M.D., PhD, Professor

2) Nugzar Narsia, M.D., PhD, Professor

3) Bezhan Tsinamdzgvrishvili, M.D., PhD, head of the therapeutic department of TSU medicine faculty, Professor

The Scientific materials was supported by the meeting of the Department division of the first internal medicine of TSMU and professional association of Georgian cardiologic society (27/12/2017).

The Scientific Study is available in the Tbilisi State Medical University library (29, Vazha-Pshavela aven.).

Maintain a thesis will take place on June 4<sup>th</sup>, 2018, at 16 : 00 in TSMU administrative building (33, Vazha- Pshavela aven.).

## აბრევიატურების სია

- ACS - მწვავე კორონარული სინდრომი
- ACC/AHA – American College of Cardiology /American Heart Association
- ASCOT-LLA - Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm
- ATP – ადენოზინტრიფოსფატი
- BA – ნაღვლის მუკები
- BCRP - breast cancer resisatnce protein
- CARDS – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
- CARE - Cholesterol and Recurrent Events study
- CRP - C-რეაქტიული ცილა
- CTT - Cholesterol Treatment Traialists
- CYP3A4 - ციტოხრომ P450-ის იზოფერმენტი 3A4
- DEBATE - Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly
- ENHANCE - Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression
- eNOS – აზოტის ოქსიდის სინთაზა
- ET-1 - ენდოთელინ 1
- FDA – Food and Drug Administration
- FMD - ნაკადით განპირობებული დილატაცია
- FPA - ფიბრინოპეპტიდი
- FLORIDA - Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction
- GISSI-HF - Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
- GRACE - The Global Registry of Acute Coronary Events
- GUSTO IIb - Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
- HDL-C - მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლი
- HMG-CoA - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
- IFN- $\gamma$  - ინტერფერონი გამა
- IL - ინტერლეუკინი
- IMPROVE-IT - the Improved Reduction of Outcomes: Vytorian Efficacy International Trial
- IVUS - ინტრავასკულარული სონოგრაფია
- JUPITER, 2008 - Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

LDL-C - დაბალი სიმკერის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლი

LIPID - Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease study

Lp(a) - lipoprotein(a)

Lp-PLA2 - ლიპოპროტეინთან-ასოცირებული ფოსფოლიპაზა-A2

MCP-1 - მონოციტების ქემოატრაქტიული პროტეინი 1

M-CSF - მაკროფაგული-კოლონიური-მასტიმულურებელი ფაქტორი

MDR - multiple drug resistance

MIRACL - the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering

MMP - მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები

mRNA – messenger Ribonucleic acid

MRC/HPS - MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

MRP - multiple resistance protein

NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute

NLA - National Lipid Association

NO - აზოტის ოქსიდი

NPC1L1 - Niemann–Pick C1–like 1

NSTEMI - მიოკარდიუმის ინფარქტი S-T სეგმენტის ელევაციის გარეშე

NTCP – ნატრიუმის/ტაუროხოლატის კოტრანსპორტერი

OA – ორგანული ანიონი

OAT3 - ორგანული ანიონ 3 ტრანსპორტერი

OATP1B1 - ორგანული ანიონების ტრანსპორტერი 1B1

OCT – ორგანული კათიონების ტრანსპორტერები

PACT - the Pravastatin in Acute Coronary Treatment

P-GP – P-გლიკოპროტეინი

PRIMO - Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions

PAI-1 - პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1

PRINCESS - Prevention of ischaemic events by early treatment of cerivastatin after acute myocardial infarction

PROVE IT-TIMI 22 - Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial infarction 22

PURSUIT - Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

REVERSAL - Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering  
RIKS-HIA - Swedish Register of Cardiac Intensive Care  
RR - Relative Risk  
sCD40L - ხსნადი CD40 ლიგანდი  
SEARCH, 2008 - Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine  
SEAS - Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis  
SHARP - Study of Heart and Renal Protection  
SPARCL, 2003 - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels  
4S - the Scandinavian Simvastatin Survival Study  
STEMI - მიოკარდიუმის ინფარქტი S-T სეგმენტის ელევაციით  
SYMPHONY - Sirofiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes  
TAT III - თრომბინ-ანტითრომბინ III  
TF - ქსოვილოვანი ფაქტორი  
TFPI - ტოტალური ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი  
TG – ტრიგლიცერიდები  
TIMI- Thrombolysis in Myocardial Infarction  
TNF-  $\alpha$  - სიმსივნური ნეკროზული ფაქტორი ალფა  
TNT - Treat to New Targets  
UA - არასტაბილური სტენოკარდია  
VCAM-1 - ვასკულარულ-უჯრედოვანი ადჰეზიური მოლეკულა 1  
VEGF - ვასკულარული ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი  
vWF - ვან-ვილფებრანდის ფაქტორი  
WOSCOPS – the West of Scotland Coronary Prevention Study Group

## სარჩევი

შესავალი.....	11
ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს: საკითხის თანამედროვე მდგომარეობა (ლიტერატურის მიმოხილვა).....	17
1.1 სტატინების სინთეზირება და შემდგომი შესწავლა (ისტორიული მონაცემები).....	17
1.1.1. სტატინების მოქმედების მექანიზმი.....	18
1.1.2. მწვავე კორონარული სინდრომი.....	19
1.1.3. სტატინების პლეოტროპული ეფექტები.....	21
1.2 ადრეული კარდიოვასკულარული გართულებების მაშტაბი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.....	24
1.3. მწვავე კორონარული სინდრომის ზეგავლენა პლაზმის ლიპიდების დონეზე .....	25
1.4. ლიპიდების დონის მაჩვენებლის გაგვლენა მწვავე კორონარული სინდრომის ნაადრევ და შორეულ პროგნოზზე.....	26
1.5. მწვავე კორონარული სინდრომის სტატინებით ადრეული და ინტენსიური მკურნალობის ეფექტურობის დამადასტურებელი ფაქტები .....	29
1.6. ობსერვაციული კლინიკური კვლევები სტატინების მონაწილეობით მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ ფაზაში .....	33
1.7 რანდომიზირებული კლინიკური კვლევები სტატინების მონაწილეობით მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.....	34
1.7.1 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს გენდერული განსხვავებები სტატინებით მკურნალობასთან მიმართებაში.....	42
1.8. კვლევები სტატინების უსაფრთხოების შესახებ.....	44
1.8.1. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის ზეგავლენა ღვიძლზე.....	44
1.8.2. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის ზეგავლენა შაქრიანი დიაბეტის განვითარებაზე.....	44
1.8.3. სტატინები და ჰემორაგიული ინსულტი.....	46
1.8.4. სტატინები და კოგნიტიური დარღვევები.....	47
1.8.5. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის გავლენა ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაზე.....	48
1.8.6. სტატინ – ინდუცირებული მიოპათია.....	48



19. კომბინირებული ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.....	54
თავი 2.....	57
კვლევის მასალა და მეთოდები .....	57
2.1. პაციენტთა ჯგუფების დახასიათება და კვლევის დიზაინი.....	57
2.2. ლაბორატორიული კვლევები.....	59
თავი 3.....	62
კვლევის შედეგები .....	62
3.1. კვლევის მონაწილე პაციენტების ბაზისური კლინიკური მახასიათებლები და მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები LDL-C-ს მონაცემებთან მიმართებაში.....	62
3.2. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები სიცოცხლის ხანგრძლივობის მონაცემებთან მიმართებაში.....	75
3.3 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები C-რეაქტიული ცილის მონაცემებთან მიმართებაში.....	87
3.4. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები საერთო ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში.....	89
3.5. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში.....	96
3.6. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები ტრიგლიცერიდების მონაცემებთან მიმართებაში.....	102
თავი 4.....	106
შედეგების განხილვა .....	106
4.1. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა LDL-C-ს მონაცემებთან მიმართებაში.....	106
4.2. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მონაცემებთან მიმართებაში .....	107
4.3 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები განხილვა C-რეაქტიული ცილის მონაცემებთან მიმართებაში .....	108

4.4. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა საერთო ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში.....	109
4.5. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში.....	110
4.6. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები ტრიგლიცერიდების მონაცემებთან მიმართებაში.....	112
დასკვნები.....	117
პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	119
გამოყენებული ლიტერატურა.....	120
<b>Thesis of Scientific Study for the Academic Degree of PhD in Medicine.....</b>	<b>149</b>

## შესავალი

### პრობლემის აქტუალობა

გულსისხლძარღვთა დაავადებები არის ინვალიდიზაციის და სიკვდილიანობის ძირითადი მიზეზი მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში და მათი განვითარების საფუძველს უმეტეს შემთხვევაში ათეროსკლეროზი წარმოადგენს. ამ დროს, სისხლძარღვის კედელში ლიპიდების, უჯრედული ელემენტების და ფიბრინის ჩალაგების შედეგად წარმოქმნილი ათეროსკლეროზული ფოლაქი შესაბამის ორგანოებში სისხლის ნაკადის შემცირებას იწვევს. დისლიპიდემიასა და ათეროსკლეროზს შორის კავშირის მიუხედავად, ათეროსკლეროზი აღარ ითვლება სუფთა ლიპიდურ დაავადებად, არამედ განიხილება პათოლოგიურ პროცესად, სადაც ანთებითი მექანიზმი ათეროსკლეროზის ყველა სტადიის შუალედურ რგოლს წარმოადგენს (197). კვლევების (A-to-Z (25), MIRACL (210, 123, 241), PROVE IT-TIMI-22 (41)) მონაცემების გაანალიზების შემდეგ, დადასტურდა სტატინების მაღალი დოზის ეფექტურობა მწვავე კორონარული სინდრომით (ACS) დაავადებულ პირებში. დადგინდა, რომ მიღებული შედეგი ნაწილობრივ დაკავშირებული იყო ანთებითი პროცესის შემცირებასთან.

მაღალი კარდიოვასკულარული რისკის მქონე მრავალ ავადმყოფში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის (NCEP ATP III-ის [National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel] ექსპერტების მიერ რეკომენდირებული) სამიზნე მაჩვენებლის მიღწევა, ხშირ შემთხვევაში გაძნელებულია. მაშასადამე, საჭიროა სტატინების მაღალი დოზით მკურნალობის დაწყება მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, რაც აღნიშნული მედიკამენტების გვერდითი ეფექტების გამოვლინების სისშირეს მნიშვნელოვნად ზრდის. სტატინების დოზის თითოეული გაორმაგება LDL-C-ს დონეს მხოლოდ 6%-ით ამცირებს. აღნიშნულ ეფექტს სიმბოლურად „ექსიანის წესს“ უწოდებენ (110). ამ მოვლენის მექანიზმი, სტატინის მიერ ქოლესტერინის სინთეზის შემცირების საპასუხოდ, ნაწლავებში ქოლესტერინის გაძლიერებულ აბსორბციაში მდგომარეობს. აღნიშნულის გამო, LDL-C-ს სამიზნე მაჩვენებლის მისაღწევად, საჭირო გახდა სხვადასხვა მოქმედების მექანიზმის მქონე მედიკამენტების კომბინირებული თერაპიის გამოყენება. ერთ-ერთ ასეთ კომბინაციას, სტატინისა და ნაწლავებში ქოლესტერინის აბსორბციის დამორგუნველის, ეზეტიმიბის ერთდროულად გამოყენება წარმოადგენს (220). არსებობს მონაცემები ამ პრეპარატების

სინერგული მოქმედების შესახებ (121). ეზეტიმიბის დამატება სტატინზე იწვევს LDL-C-ს დამატებით 15-20 %-ით შემცირებას, რაც NCEP ATP III-ის ექსპერტების მიერ რეკომენდირებული სამიზნე ციფრების მიღწევას აადვილებს (88). ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციის მონაწილეობით ჩატარებული კვლევებიდან აღსანიშნავია ჰიპერქოლესტერინემიით და კორონარული არტერიების დაავადებით დაავადებული 450 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული, პლაცებო-კონტროლირებული, ორმაგი, ბრმა, რანდომიზირებული კვლევა. ამ კვლევაში, ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, ატორვასტატინით და ეზეტიმიბით კომბინირებულმა მკურნალობამ უფრო მეტი პროცენტით შეამცირა ( $p<0.001$ ) დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდები (TG), აპოლიპოპროტეინ B, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის (HDL-C) დონე მნიშვნელოვნად ( $p<0.05$ ) გაზარდა. ზემოთ აღნიშნულ კვლევაში მონაწილე პაციენტებში, ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციის მიმართ კარგი ტოლერანტობა აღინიშნებოდა და კომბინირებული მკურნალობის უსაფრთხოების ზოგადი პროფილი მსგავსი იყო ატორვასტატინით მონოთერაპიის უსაფრთხოების პროფილისა (49).

MEDLINE, EMBASE და Cochrane-ს არქივებში არსებულ ორმაგ-ბრმა რანდომიზირებული კვლევებს (1993 წლიდან 2010 წლის ჩათვლით) ჩაუტარდათ მეტა-ანალიზი. ამ კვლევებში, პირველადი ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს სტატინების და ეზეტიმიბის კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობა სტატინებით აფტიტრაციასთან იყო შედარებული. გაანალიზირებული იქნა 13 კვლევა, 5080 პაციენტის მონაწილეობით. სტატინები წარმოდგენილი იყვნენ სიმვასტატინის, ატორვასტატინის და როსუვასტატინის სახით. კვლევის შედეგების ანალიზით გამოვლინდა, რომ სტატინით და ეზეტიმიბით კომბინირებულმა მკურნალობამ უფრო მეტად შეამცირა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL-C) დონე, ვიდრე სტატინის დოზის გაორმაგებამ, რის შედეგადაც უფრო მეტმა პაციენტმა მიაღწია LDL-C-ს სამიზნე ციფრებს (157). 2008 წლის გაზაფხულზე დამთავრებულმა ENHANCE კვლევის მონაცემების გაანალიზებამ, გამოავლინა, რომ ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებიც დებულობდნენ ვიტორინს (სიმვასტატინი 40მგ + ეზეტიმიბი 10მგ), LDL-C-ს მნიშვნელოვნად დაბალი მაჩვენებლები დაუფიქსირდათ, ვიდრე სიმვასტატინის მონოთერაპიით ნამკურნალებ ავადმყოფებს. მიუხედავად ამისა, ამ ორი ჯგუფის პაციენტების კაროტიდული

ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემებს შორის უმნიშვნელო განსხვავება დაფიქსირდა (88). ამ კვლევის შედეგების გაცნობის შემდეგ, მედიაში გამოქვეყნდა მრავალი კრიტიკული სტატია, სადაც ეჭვს ქვეშ იყო დაყენებული არა მარტო ეზეტიმიბის შესაძლო კლინიკური ეფექტურობა, არამედ LDL-C-ის როლი ათეროგენეზის განვითარებაში. ამიტომ, FDA-ის ექსპერტებმა ჩაატარეს სრული რეცენზია ამ საკითხთან დაკავშირებული ყველა კვლევისა და დაადგინეს რომ, მიუხედავად ENHANCE კვლევის შედეგებისა, LDL-C არის გულის იშემიური დაავადების რისკ-ფაქტორი. მაშასადამე, LDL-C-ს დაქვეითება ამცირებს კარდიოვასკულარული დაავადებების განვითარების რისკს და პაციენტებმა არ უნდა შეწყვიტონ ვიტორინის ან სხვა ქოლესტერინის დამწვევი მედიკამენტების მიღება (87). FDA-ის ექსპერტები, კარდიოვასკულარული გართულებების რისკის შემცირებასთან მიმართებაში, ეზეტიმიბ/სიმვასტატინის კომბინირებული მკურნალობის, სიმვასტატინით მონოთერაპიასთან უპირატესობას, აღიარებდნენ, მხოლოდ IMPROVE-IT (the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (NCT00202878) კვლევის (რომელშიც სიმვასტატინ/ ეზეტიმიბის კომბინირებულ თერაპიას ადარებენ სიმვასტატინ/პლაცებოს მკურნალობასთან, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს) დასრულების შემდეგ. ამიტომ კლინიციისტების მთელი გულისყური მიმართული იყო IMPROVE-IT კვლევის შედეგების გამოქვეყნებისკენ (70). 2014 წელს ამერიკის კარდიოლოგთა ასოციაციის ყოველწლიურ კონფერენციაზე ჩიკაგოში, პირველად წარმოდგენილ იქნა IMPROVE-IT კვლევის შედეგების ანალიზი (42), რომლის პრაქტიკული და სამეცნიერო მნიშვნელობა ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ერთი მხრივ, ეზეტიმიბის დამატებამ არა მარტო ქოლესტეროლის დონის, არამედ საბოლოო კლინიკური წერტილების მათემატიკურად სარწმუნო შემცირება გამოიწვია. მეორე მხრივ, ამ კვლევაში გამოვლენილი სარგებელი (პირველადი საბოლოო წერტილის შედარებითი რისკის 6.4%-ით შემცირება და ისიც არაფატალური შემთხვევის ხარჯზე) იყო უმნიშვნელო და არ იყო ნათელი, რამდენად კლინიკურად მნიშვნელოვანი აღმოჩნდებოდა მიღებული შედეგი. მეცნიერული თვალთახედვით IMPROVE-IT კვლევა მნიშვნელოვანი იყო იმით, რომ ეს იყო პირველი კვლევა, სადაც სტატინებზე, რომელიდაც სხვა ჰიპოლიპიდემიური მედიკამენტის დამატებამ სტატისტიკურად სარწმუნო სარგებელი მოგვცა. ამ კვლევის შედეგების გაანალიზებით გამყარდა კონცეფცია – „რაც ნაკლებია, მით უკეთესია“, რომლის მიხედვითაც, რაც უფრო ნაკლებია LDL-C-ს დონე, მით

უფრო ნაკლებია კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირე. IMPROVE-IT კვლევის შედეგების გააზრების ერთ-ერთ საინტერესო ასპექტს წარმოადგენს სამედიცინო პრაქტიკის ცვლილება დროის იმ პერიოდის განმავლობაში, რომელიც გავიდა კვლევის დიზაინის შემუშავებიდან და პაციენტების ჩართვის დაწყებიდან, 2013 წლის ACC/AHA-ს გაიდლაინის გამოქვეყნებამდე. საშუალო სიძლიერის 40 მგ სიმვასტატინის გამოყენება დღესდღეობით მნიშვნელოვნად შემცირებულია, ვიდრე იყო 9 წლის წინ. უფრო მეტიც, IMPROVE-IT კვლევაში, 40 მგ სიმვასტატინი ენიშნებოდათ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებს, რაც 2013 წლიდან არ ითვლება ასეთი ავადმყოფების მართვის ოპტიმალურ სტრატეგიად. თანამედროვე გაიდლაინების მიხედვით ასეთი ავადმყოფები მიეკუთვნებიან მაღალი კარდიალური რისკის ჯგუფს, სადაც მიღებულია მაღალი აქტივობის სტატინების დანიშვნა – 40-80 მგ ატორვასტატინი, ან 20-40 მგ როზუვასტატინი. IMPROVE-IT კვლევა არ გვაძლევს პასუხს ამ პრეპარატებთან ეფექტიანობის დამატება, თუ როგორ გავლენას მოახდენდა მკურნალობის ეფექტურობაზე. 2013 წლის ACC/AHA-ს გაიდლაინის რეკომენდაციების მიხედვით, ეფექტიანობის დანიშვნა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ვიზირებულია ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც სტატინების მიმართ აუტანლობა აქვთ და აგრეთვე ისეთ ავადმყოფებშიც, რომლებმაც სტატინების მაქსიმალური დოზის მიღების მიუხედავად, ვერ მიაღწიეს რისკის შესაბამის შემცირებას (LDL-C დაქვეითებას 50%-ით). ამ გაიდლაინის მიხედვით, მხოლოდ ლიპიდური ცვლის მემკვიდრეობითი დარღვევის მკურნალობის რუტინულ პრაქტიკას წარმოადგენს ეფექტიანობის და მაღალი აქტივობის სტატინების კომბინაცია.

ყოველი ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ატორვასტატინის და ეფექტიანობის კომბინაცია წარმოადგენს მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობის მაღალ ეფექტურ ვარიანტს და ამიტომ მათი ერთდროულად გამოყენება ამ სინდრომით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის სქემაში ფრიად აქტუალურია.

### **გამოკვლევის მიზანი**

მწვავე კორონარული სინდრომის დაწყებიდან პირველი ოთხი თვის განმავლობაში, ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, ატორვასტატინ/ეფექტიანობის კომბინაციის ეფექტურობის და უსაფრთხოების დადგენა.

## სამუშაოს ამოცანები

1. ძირითადი (ეზეტიმიბი + ატორვასტატინი + მწვავე კორონარული სინდრომის სტანდარტული მკურნალობა) და საკონტროლო (ატორვასტატინი + მწვავე კორონარული სინდრომის სტანდარტული მკურნალობა) ჯგუფის პაციენტებში კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, არა-ფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის, ურგენტული რევასკულარიზაციის (რანდომიზაციიდან არანაკლებ 30 დღის შემდეგ) ან არასტაბილური სტენოკარდიის (რომელიც მოითხოვს ურგენტულ ჰოსპიტალიზაციას) კომბინირებული, საბოლოო წერტილების რაოდენობის განსაზღვრა და მათი შედარებითი ანალიზი;
2. ძირითადი ჯგუფის და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების სიცოცხლის ხანგრძლივობის შედარებითი ანალიზი;
3. პაციენტებში შესაძლო გენდერული განხვავებების არსებობის განსაზღვრა სიცოცხლის ხანგრძლივობასთან მიმართებაში;
4. ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლებსა და კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირეს შორის ასოციაციის შეფასება ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში;
5. ლიპიდური პროფილისა და C-რეაქტიული პროტეინის მაჩვენებლების დინამიკის შედარებითი დახასიათება ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში;
6. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში განვითარებული გვერდითი ეფექტების რაოდენობის შეფასება;
7. ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლებსა და პაციენტის ასაკს შორის ასოციაციის შეფასება;
8. ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლებსა და პაციენტის სხეულის მასის ინდექს (BMI) შორის ასოციაციის შეფასება.

## სამეცნიერო სიახლე

ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციური მკურნალობის ეფექტურობის დამადასტურებელი კვლევები ჩვენამდე ჩატარებული იყო მხოლოდ სტაბილური სტენოკარდიით ან ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიით დაავადებული ავადმყოფების მონაწილეობით. ერთადერთი იყო IMPROVE-IT კვლევა, სადაც მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, 40 მგ სიმვასტატინის და 10 მგ ეზეტიმიბის კომბინაციური მკურნალობის ეფექტურობას

ადარებდნენ 40 მგ სიმვასტატინით მონოთერაპიას. ჩვენ პირველად ჩავატარეთ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური მკურნალობის ეფექტურობის შედარება ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან, პირველად-კომბინირებულ საბოლოო წერტილებთან მიმართებაში. პირველად დადგინდა, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციურმა მკურნალობამ, ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, მნიშვნელოვნად შეამცირა კარდიოვასკულარული გართულებების აბსოლუტური რისკი (13%-ით შემცირდა კარდიოვასკულარული სიკვდილის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, არასტაბილური სტენოკარდიის და არაფატალური ინსულტის ძირითადი, კომბინირებული საბოლოო წერტილები; გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა (Hazard ratio): 0.476, 95 % სარწმუნოების ინტერვალი: 0.265 – 0.858; P=0.014).

### **ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა**

მეცნიერული თვალთახედვით კვლევა მნიშვნელოვანი იყო იმით, რომ ეს იყო პირველი კვლევა, სადაც მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, ატორვასტატინზე, რომელიდაც სხვა ჰიპოლიპიდემიური მედიკამენტის დამატებამ სტატისტიკურად სარწმუნო სარგებელი მოგვცა. ამ კვლევის შედეგების გაანალიზებით გამყარდა კონცეფცია: „რაც ნაკლებია, მით უკეთესია“, რომლის მიხედვითაც, რაც უფრო ნაკლებია LDL-C-ს დონე, მით უფრო ნაკლებია კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირე. აგრეთვე დადგინდა, რომ არ არის მიზანშეწონილი ძველი პარადიგმის (“უმკურნალე სამიზნე მაჩვენებლებამდე”) სრულად უგუველყოფა. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის მონაცემები, პრაქტიკოს ექიმებს შესაძლებლობას მისცემს ყოველდღიურ სამედიცინო საქმიანობაში, მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ ავადმყოფების მართვისას, პირდაპირ 40-80 მგ ატორვასტატინის და 10 მგ ეზეტიმიბის კომბინაციური მკურნალობის სქემა და არა სტატინით მონოთერაპია, გამოიყენონ. ამასთანავე, ამ კვლევის შედეგები ექიმებს თვალნათლივ დაანახებს ყველასთვის ცნობილ, მაგრამ პრაქტიკაში მაინც ნაკლებად გამოყენებულ, კომბინირებული თერაპიის სასიცოცხლო აუცილებლობას ისეთი პაციენტებისთვის, რომლებმაც მიუხედავად სტატინების მაქსიმალური დოზებით მკურნალობისა, ვერ მიაღწიეს LDL-C-ის 50%-ით შემცირებას.



## თავი 1

ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს: საკითხის თანამედროვე მდგომარეობა (ლიტერატურის მიმოხილვა)

### 1.1 სტატინების სინთეზირება და შემდგომი შესწავლა (ისტორიული მონაცემები)

1971 წელს იაპონელმა მეცნიერებმა აკირო ენდომ და მასაო კუროდამ დაიწვეს ქოლესტერინის ბიოსინთეზის დამრთავუნველი მიკრობული აგენტების ინტენსიური მოძიება. 6000 ნიმუშის ტესტირების შემდეგ, ბოლოს და ბოლოს, ობის სოკო *Pythiummultimum*-დან მიღებული იქნა ანტიბიოტიკი ციტრინინი, რომელსაც, “in vitro” ქოლესტეროლის დონის დაქვეითება შეეძლო. 1976 აკირო ენდომ *Penicillium citrinum* შტამიდან გამოყო ნივთიერება, რომელსაც შეეძლო ქოლესტეროლის სინთეზის ძირითადი ფერმენტის – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase-ს – ინჰიბირება და დაარქვა მას კომპაქტინი. ასე შეიქმნა სტატინების პირველი წარმომადგენელი – მევასტატინი. მისი მეშვეობით მიღებულ იქნა ქოლესტეროლის დონის ეფექტური დაქვეითების ფაქტები ცხოველებში და მემკვიდრული ჰიპერქოლესტეროლემიის მქონე ადამიანებში (57). 1978 წელს, Merck and Company-ის მეცნიერ-თანამშრომლებმა სოკო *Aspergillus terreus*-გან მიიღეს HMG-CoA-reductase-ს ინჰიბიტორი, რომელსაც ლოვასტატინი ეწოდა. შემდგომ შეიქმნა პრავასტატინი და სიმვასტატინი. გასული საუკუნის 90-იან წლებში სინთეზირებულ იქნა ატორვასტატინიც (61). პირველი სტატინის შექმნიდან 30 წლის იუბილეზე, ორმა ნობელის პრემიის ლაურეატმა, რომელიც დაიმსახურეს ათეროსკლეროზის ბიოქიმიაში შეტანილი წვლილისთვის, M.S. Brawn და J. Goldstein, აღნიშნეს რა აკირო ენდოს განსაკუთრებული როლი მედიცინაში, სტატინების მამას ხოლესტერინისთვის “პენიცილინის” აღმომჩენი უწოდეს. გასული საუკუნის 80-იან წლებში HMG-CoA-reductase ინჰიბიტორების ინტენსიური გამოცდა მიმდინარეობდა რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევების საშუალებით. პაციენტებში სტატინებით მკურნალობის შემდეგ მნიშვნელოვნად შემცირდა ათეროსკლეროზული ვასკულარული დაავადების თითქმის ყველა კლინიკური მანიფესტაცია და მილიონობით ავადმყოფს გაუხანგძლივდა სიცოცხლე. სტატინებს ანსხვავებენ მათი სინთეზირების მეთოდების მიხედვით; მაგალითად, სიმვასტატინი, პრავასტატინი და ლოვასტატინი წარმოადგენენ ბუნებრივად-სინთეზირებულ შენაერთებს,

რომლებიც ზოგიერთი სოკოს ცხოველყოფილობის პროდუქტებიდან მიიღებიან, მაშინ როდესაც ფლუვასტატინი, ატორვასტატინი და როზუვასტატინი კი სინთეზირებულ პრეპარატებს წარმოადგენენ. სტატინების საყოველთაოდ მიღებული კლასიფიკაცია არ არსებობს; ჩვეულებრივ, მათ ქრონოლოგიური თანმიმდევრობით მოიხსენიებენ; შეიძლება მათი კლასიფიცირება ციტოქრომ P-450 სისტემის მეტაბოლიზმის და ჰიპოლიპიდემიური ეფექტის სიძლიერის მიხედვითაც. ახალი თაობის სტატინებს (ატორვასტატინი, როზუვასტატინი) შეუძლიათ იმ პაციენტების ქოლესტეროლის დონის შემცირება, რომლებიც სხვა ჰიპოლიპიდემიური საშუალებების მიმართ რეზისტენტულები იყვნენ. ამ პრეპარატებს სხვა სტატინებთან შედარებით უფრო გამოსატული ჰიპოლიპიდემიური ეფექტები აქვთ. გარდა ამისა, ატორვასტატინი და როზუვასტატინი მნიშვნელოვნად ამცირებენ ტრიგლიცერიდების დონეს და უკეთესად ზრდიან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მაჩვენებელს, ვიდრე ძველი თაობის სტატინები (110).

### ***1.1.1. სტატინების მოქმედების მექანიზმი***

ფერმენტ HMG-CoA-reductase-ს სელექციური და კონკურენტული ინჰიბირებით სტატინები თრგუნავენ 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილკოენზიმ-A-ს გარდაქმნას მევალონის მჟავაში. მევალონის მჟავა კი წარმოადგენს სტეროლების, მათ შორის ქოლესტერინის, წინამორბედს. ქოლესტეროლის სინთეზის დათრგუნვა იწვევს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების რეცეპტორების რეაქტიულობის მატებას ღვიძლში. აღნიშნული რეცეპტორები იერთებენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებს და შედეგად ამცირებენ მათ რაოდენობას სიხლის პლაზმაში (61). სტატინები ამცირებენ საერთო ქოლესტერინის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, აპოლიპოპროტეინ-B-ს, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, ტრიგლიცერიდების დონეს და იწვევენ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მაჩვენებლის მატებას (81). მევალონის მჟავის პროდუქციის შემცირების შედეგად, ქოლესტეროლის გარდა სხვა შემდგომი ქვემდებარე პროდუქტების პროდუქციაც მცირდება. მაგალითად, დოლიქოლების, რომლებსაც ლიპოპროტეინების სინთეზში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს; უბიქინონების, რომლებიც ელექტრონების ტრანსპორტში მონაწილეობენ; და იზოპრენოიდების, რომლებიც მრავალი პროტეინის პოსტ-ტრანსლიაციურ მოდიფიკაციაში მონაწილეობენ. მევალონის მჟავის ზემოთ აღნიშნული პროდუქტების შემცირების კლინიკური მნიშვნელობა ფართო დებატების საგანია. ზოგიერთი სპეციალისტის

აზრით ეს და სხვა ცვლილებები მონაწილეობს პლეიოტროპულ (non-LDL cholesterol) ეფექტებში, რომლებიც სტატინების მიერ კორონარული რისკის შემცირების უნარის ნაწილს წარმოადგენს. სხვა მეცნიერები კი აღნიშნავენ, რომ ასეთი ცვლილებები იწვევენ სტატინების ტოქსიურ ეფექტებს, განსაკუთრებით კუნთებში და სხვა ორგანოებში (33, 252, 152, 75, 63).

### **1.1.2. მწვავე კორონარული სინდრომი**

ბოლო წლების განმავლობაში მწვავე კორონარული სინდრომის პათოგენეზის გაგებაში მნიშვნელოვანი პროგრესი მოხდა. აღმოჩნდა, რომ კორონარული უკმარისობის განვითარებაში რამდენიმე მნიშვნელოვანი მექანიზმი მონაწილეობს. ათეროსკლეროზული ფოლაქის დესტაბილიზაციაში განსაკუთრებულ როლს თამაშობს ანთებითი პროცესების აქტივაცია. სტატინებს შეუძლიათ ერთდროულად ამ პროცესის სხვადასხვა ფაქტორებზე ზემოქმედება. ამიტომ, მოწვევლადი ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარების პათოგენეზის თანამედროვე მონაცემების მოკლე მიმოხილვა, უზრუნველყოფს ფუნდამენტალურ საფუძველებს სტატინების შესაძლო თერაპიული სამიზნეების დრმა გააზრებისთვის.

პათოლოგიური და ანგიოგრაფიული კვლევების მონაცემებით, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს კორონარული თრომბოზის გამწვებ მექანიზმს ათეროსკლეროზული ფოლაქის გასკდომა ან დანაპრალეა წარმოადგენს. მოწვევლადი ფოლაქი სტაბილურისგან ჰისტოლოგიურად რამდენიმე ნიშნით განსხვავდება: იგი შეიცავს ლიპიდების, მაკროფაგების ჭარბ მარაგს და თხელ ფიბროზულ სახურავს (2, 52, 53, 6). ათეროსკლეროზული ფოლაქის მოწვევლადობის ხელშემწყობი მედიატორები შეიძლება დაეყოს გარეგან და შინაგან პრომოტერებად (182, 54). გარეგანი ფაქტორები ჩვეულებრივ, ფოლაქის დისრეგულირების გამწვებ მექანიზმად მოიაზრებიან. მათი წარმომადგენლები არიან: ვაზოსპაზმი, ფოლაქის დაღლილობა (plaque fatigue), პროთრომბოზური გარემო (prothrombotic milieu), ცირკუმფერენციული სტრესი და ჰემოდინამიკური მადეფორმირებელი სტრესი (hemodynamic shear stress) (54, 62, 191, 18). შინაგანი ფაქტორები ფოლაქის გახეთქვისადმი მიდრეკილებას ზრდიან, ან პირდაპირ იწვევენ ფოლაქის გახეთქვას. ისინი მოიცავენ: ლიპიდური გულის (lipid core) ზომას და შემადგენლობას, ნეოვასკულარიზაციას, ენდოთელიუმის ეროზიას/ნაპრალს, ფოლაქის თხელ ფიბროზულ სახურავს, ანთებას, მატრიქსის დეგრადაციის ენზიმებს, გლუკოუნთოვანი უჯრედების და კოლაგენის

შემცირებულ რაოდენობას გარეთ მიმართული რემოდელირებით და ნოდულარული კალციფიკაციით (54). რამოდენიმე უჯრედული სახეობა მონაწილეობს მოწყვლადი ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარების პათოგენეზში, მათ შორის მაკროფაგები, ენდოთელიუმი, გლუპკუნთოვანი უჯრედები და T-ლიმფოციტები.

**მაკროფაგები.** დაზიანების უბანში არსებული მაკროფაგებიდან სხვადასხვა ენზიმების, პროინფლამაციური ციტოკინების, სასიგნალო მოლეკულების და სხვა სუბსტანციის ჭარბი ექსპრესია ხდება. მაკროფაგებიდან წარმოებული პროტეინაზები შეიცავენ მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების ოჯახს (MMP), რომელიც კოლაგენაზებით – MMP-1, MMP-8, MMP-13 – არის წარმოდგენილი. ვარაუდობენ, რომ ეს კოლაგენაზები ფიბროზული საფარველის დეგრადაციაში იღებენ მონაწილეობას (2, 215, 145). მაკროფაგების მიერ გამოყოფილი მიელოპეროქსიდაზები თამაშობენ მთავარ როლს ოქსიდაციურ სტრესში მონაწილე უანგბადის თავისუფალი რადიკალების სხვადასხვა სახეობების გამოყოფაში. თავისმხრივ, ოქსიდაციურმა სტრესმა შესაძლებელია გამოიწვიოს ენდოთელიალური უჯრედების და სხვა მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების (MMP-2, MMP-9, MMP-14) აქტივაცია (92, 228, 192). ათერომის მაკროფაგები აგრეთვე ახდენენ რიგი პროინფლამაციური ციტოკინების (ინტერლეუკინი 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], ინტერლეუკინი 2 [IL-2], სიმსივნური ნეკროზული ფაქტორი  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], ინტერფერონ  $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ]) და ზრდის ფაქტორების (ვასკულარული ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი [VEGF], მაკროფაგული-კოლონიური-მასტიმულურებელი ფაქტორი [M-CSF]) სეკრეციას, რაც საბოლოო ჯამში გლუპკუნთოვანი და ენდოთელიური უჯრედების პროლიფერაციას იწვევს (139). უფრომეტოდ, დაზიანების უბანში არსებული მაკროფაგები აგრეთვე ქსოვილოვანი ფაქტორის ([TF]; კოაგულაციური კასკადის მძლავრი ინიციატორი) და პლაზმინოგენის აქტივატორის ინჰიბიტორი-1-ის ექსპრესიას ([PAI-1]; ფიბრინოლიზის ინჰიბიტორი) იწვევენ (254, 147). ამ აგენტებს შეუძლიათ ფიბროზული საფარველის გასკდომის შემდეგ თრომბის ფორმაციის აქსელერაცია (2).

**ენდოთელიუმი.** კორონარული ფოლაქის მოწყვლადობის მეორე მთავარი ხელისშემწეობი არის ენდოთელიუმის უჯრედი. მათ მიერ სხვადასხვა ზედაპირული მოლეკულის (ვასკულარულ-უჯრედოვანი ადჰეზიური მოლეკულა 1 [VCAM-1], სელექტინი E და სელექტინი P) ექსპრესია და პრო-ინფლამატორული ნივთიერებების (მონოციტების ქემოატრაქტიული პროტეინ 1 [MCP-1]) პროდუქცია,

იწვევდა ლეიკოციტების თავმოყრას და მაკროფაგებით გაჯერებული ათერომის ფორმირებას (50, 83, 186, 113). ათერომაში მცირდებოდა აგრეთვე NO სინთაზის ექსპრესია (eNOS), რომელიც NO-ს წარმოქმნის L-არგინინიდან (175).

**გლუკოუნთოვანი უჯრედები.** გლუკოუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას, ისევე როგორც მათ მიერ ექსტრაცელულარული მატრიქსის სხვადასხვა კომპონენტების პროდუქციას, მნიშვნელოვანი როლი უჭირავს ათეროსკლეროზული ფოლაქის სტაბილიზაციაში (30). შორსწასული ათეროსკლეროზული დაზიანებები გლუკოუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის სიმწირით და კოლაგენის შემცირებული შემცველობით ხასიათდებიან (62, 215, 30).

**T-ლიმფოციტები.** ათეროსკლეროზულ ფოლაქში სხვადასხვა ტიპის T-ლიმფოციტები არის აღმოჩენილი. არასტაბილური კორონარული ფოლაქის განვითარებაში, CD4+ T-ლიმფოციტების (Th უჯრედები) სხვადასხვა ფენოტიპების ურთიერთმოქმედება, სავარაუდოდ მნიშვნელოვან როლს თამაშობს. Th1 პასუხი, რომელიც IFN- $\gamma$  და IL-12 პროდუქციით ხასიათდება, გლუკოუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციას და მატრიქსის სინთეზს ამცირებს; Th2 პასუხი კი (IL-4, IL-5 და IL-10 პროდუქცია) შესაძლებელია, აპოპტოზის ინჰიბიციით და Th1 პასუხის დაუნრეგულაციით, ათეროსკლეროზის განვითარებას აინჰიბირებდეს (54, 138, 184).

### ***1.1.3. სტატინების პლეოტროპული ეფექტები***

როგორც ცნობილია სტატინები მაღალი ეფექტურობით გამოიჩვენებენ დისლიპიდემიის მკურნალობისას. ისინი მნიშვნელოვნად ამცირებენ საერთო ქოლესტერინის, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, ტრიგლიცერიდების დონეს და ზრდიან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების მაჩვენებლებს, მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე კვირის შემდეგ (111, 101). თუმცა, სტატინები აგრეთვე იწვევენ ლიპიდ-დამაქვეითებელი მოქმედებისგან დამოუკიდებელ ეფექტებს, რომელთაც პლეოტროპულ ეფექტებს უწოდებენ. გასული წლების განმავლობაში, რამდენჯერმე დადასტურდა, რომ სტატინებს შეეძლოთ მოწყვლადი ფოლაქის განვითარების სხვადასხვა მნიშვნელოვან მექანიზმზე ზეგავლენა მოეხდინათ. სტატინების პლეოტროპული ეფექტების აღმოჩენამ მყარი საფუძველი მისცა, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების გამოყენების იდეას. სტატინების პლეოტროპული ეფექტები მოიცავენ ენდოთელის ფუნქციის

გაუმჯობესებას, ოქსიდაციური სტრესის/ანთების შემცირებას და თრომბოგენური პასუხის ინჰიბიციას.

**სტატინების ანტი-ანთებადი ეფექტები.** ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები (reactive oxygen species) პირდაპირ მონაწილეობენ NO-ს დეგრადაციაში და ენდოთელიუმის დისფუნქციის გაძლიერებაში; უფრო მეტიც, LDL-C-ის ოქსიდაცია ხელს უწყობს პოხიერი უჯრედების წარმოქმნას მაკროფაგებში (ქოლესტეროლის აკუმულაციის გაზრდით) და თრომბოზისა და ანთების სტიმულაციას (240). ფლუვასტატინი ახდენს სუპეროქსიდის და ჰიდროქსილის რადიკალების უტილიზაციას (scavenging) და ამცირებს LDL-C-ის მგრძობელობას ოქსიდაციის მიმართ (232, 230, 231, 99); ცერივასტატინი ახდენს სუპეროქსიდის უტილიზაციას და NO-ს პრზერვაციას (115, 114); ატორვასტატინი ამცირებს თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეულ ლიპიდების პეროქსიდაციას და აძლიერებს ტოტალურ ანტიოქსიდანტურ სტატუსს (74).

**სტატინების ეფექტები ენდოთელიალურ დისფუნქციაზე.** ენდოთელიალური დისფუნქცია შეგვიძლია განვიხილოთ, როგორც ვაზოდილატაციას და ვაზოკონსტრიქციას შორის დისბალანსის გამოხატულება. ენდოთელიუმით-განპირობებული ვაზორელაქსაცია განპირობებულია NO-თი; აზოტის ოქსიდისგან განსხვავებით, ვაზოკონსტრიქციული ნივთიერებებს წარმოადგენენ ენდოთელინ 1 (ET-1) და ანგიოტენზინი (240).

**სტატინების ეფექტები აზოტის ოქსიდზე.** კორონარული არტერიების დაავადებისას NO თამაშობს პროტექციულ როლს ვაზოდილატაციური ეფექტის გამო. ის აგრეთვე იწვევს ანთებითი პროცესის მოდიფიკაციას, გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის და ლეიკოციტების/თრომბოციტების აქტივაციის შემცირებას (240, 245, 109). გარდა ამისა, აზოტის ოქსიდი ამცირებს ენდოთელიუმის მოლეკულების ენდოთელიალურ ექსპრესიას, მონოციტების ენდოთელიუმზე ადჰეზიას, IL-6 და IL-8 პროდუქციას (240, 44). სხვადასხვა ექპერიმენტულ მოდელებში სტატინების მიღება eNOS-ს აფრეგულაციის საშუალებით, იწვევდა NO-ს პროდუქციის მომატებას (115, 114, 132, 158, 135). ეს ეფექტი სავარაუდოდ განპირობებული იყო G-პროტეინის ინჰიბირებით, რომელიც ახდენდა eNOS-ს mRNA დეგრადაციის შემცირებას და eNOS-ს დონის/აქტივობის ზრდას (240, 135, 133, 134).

**სტატინი და ენდოთელინ 1.** ET-1 სინთეზირდება ენდოთელიური უჯრედების მიერ. ის ასტიმულირებს ვაზოკონსტრიქციას, ვასკულარული უჯრედების

პლორიფერაციას და თრომბოციტების აქტივაციას (240, 103). ექსპერიმენტულ მოდელებში ET-1-ის ექსპრესიის აქტივაცია ათეროსკლეროზის განვითარებას უწყობდა ხელს (19). სტატინის მიღება იწვევს pre-pro ET-1-mRNA დონის დაუნრეგულაციას (95); ზუსტად არ არის ცნობილი, ეს ეფექტი სტატინების პირდაპირი მოქმედების შედეგს წარმოადგენს, თუ სტატინით-ინდუცირებული NO-ს პროდუქციის მომატებით არის განპირობებული (240, 95). კლინიკურ პირობებში სტატინების ეფექტები ენდოთელიალურ დისფუნქციაზე, სისხლის ნაკადით განპირობებული დილატაციის (FMD) გაზომვით შეისწავლება; ეს პარამეტრები დათრგუნული არის ათეროსკლეროზით დაავადებულ პაციენტებში (56, 112). კორონარული არტერიების დაავადების და ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს სტატინები მიშენელოვნად აუმჯობესებენ ნაკადით განპირობებულ დილატაციას (FMD). საგარაუდოდ, ეს ეფექტები სტატინით-ინდუცირებული ლიპიდების მანვენებლების დაქვეითებით არ უნდა იყოს გამოწვეული (56, 112, 150, 242, 180).

**სტატინების ანტითრომბოზული ეფექტები.** კულტივირებულ მონოციტებში/მაკროფაგებში, გლუკოკუნთოვან უჯრედებში ან ენდოთელიურ უჯრედებში, სტატინებმა TF-ის დონე და აქტივობა მრავალჯერ შეამცირეს. TF კოაგულაციური კასკადის ინიციაციას იწვევს IX და X ფაქტორების აქტივაციის საშუალებით (3, 46, 68, 163, 59, 39). სტატინების აღნიშნული ეფექტი დადასტურდა აგრეთვე “in vivo” ცხოველურ მოდელებში და ადამიანებზე წარმოებულ კვლევებში (3, 39, 15, 67, 97, 48). მეორე მხრივ, სტატინები ამცირებენ ტოტალური ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორის (TFPI), მძლავრი ანტიკოაგულაციური ნივთიერების, დონეს (89, 146, 172, 159); თუმცა, მათი ზემოქმედება არ ვრცელდება ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორის თავისუფალ ფრაქციაზე (89, 172, 159). რადგანაც TFPI-ის ანტიკოაგულაციური ეფექტი განპირობებულია ძირითადად მისი თავისუფალი ფრაქციით (159, 127), ტოტალური TFPI-ის აღტერაცია, სტატინების გლობალურ ანტიკოაგულაციურ უნარში შედარებით უმნიშვნელო როლს თამაშობს (127). პროთრომბინის ფრაგმენტზე (F1+2), ფიბრინოპეპტიდი A (FPA) და თრომბინ-ანტითრომბინ III (TAT III) კომპლექსებზე სტატინების ეფექტების შესწავლით, დადასტურდა, რომ ისინი მნიშვნელოვნად ამცირებენ თრომბინის წარმოქმნას (97, 233, 161, 8, 4, 189, 190). ნაჩვენები იქნა, რომ ეს ეფექტი, არა მხოლოდ თრომბოციტებზე-დამოკიდებული თრომბინის პროდუქციის ინჰიბიციის შედეგია, არამედ აგრეთვე

TF-ის შემცირებული ექსპრესიითაც არის გამოწვეული (68, 127). თუმცა, კლინიკურ კვლევებში სტატინების ზემოქმედებაზე ფიბრინოგენის დონესთან მიმართებაში, რომელიც წარმოადგენს კარდიოვასკულარული გართულებების მნიშვნელოვან რისკ ფაქტორს, არის ურთიერთსაწინააღმდეგო აზრები (154, 255, 117, 51, 212). ეს განსხვავებები, ნაწილობრივ ამ კვლევებში სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებით აიხსნება (127). VII, VIII და ვან-ვილებრანდის (vWF) ფაქტორებიც, აგრეთვე იდენტიფიცირებულ არიან, როგორც კორონარული არტერიების დაავადების მომატებული რისკის პრედიქტორები (250). მიუხედავად იმისა, რომ ლიტერატურული მონაცემები სტატინების ზემოქმედების შესახებ ამ ფაქტორებზე ურთიერსაწინააღმდეგოა, კვლევების უმეტესობაში დადებითი შედეგები იქნა მიღებული (127). “In vivo” კვლევებში, მრავალჯერ აღწერილ იქნა სტატინების მიერ გამოვლენილი ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის სინთეზის/აქტივობის მომატებისა და ამავე დროს, PAI-1 სინთეზის/აქტივობის შემცირების უნარი (158, 212, 58, 162, 90, 144, 28, 102, 253). თუმცა, კლინიკურმა კვლევებმა სტატინების ფიბრინოლიზის მასტიმულირებელი ეფექტების შესახებ, ნაკლებად დამაჯერებელი შედეგები აჩვენა, რადგან ეს კლინიკური კვლევები იყენებდნენ სხვადასხვა ტიპის სტატინებს, მათ განსხვავებულ დოზირებას და ჩართვის განსხვავებულ კრიტერიუმებს (127).

## **12 ადრეული კარდიოვასკულარული გართულებების მაშტაბი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს**

ტერმინი მწვავე კორონარული სინდრომი (ACS) მოიცავს არასტაბილურ სტენოკარდიას (UA), მიოკარდიუმის ინფარქტს S-T სეგმენტის ელევაციის გარეშე (NSTEMI) და მიოკარდიუმის ინფარქტს S-T სეგმენტის ელევაციით (STEMI).

აღნიშნული სინდრომის პათოგენეზი განპირობებულია არასტაბილური ათეროსკლეროზული ფოლაქის გასკდომით და ინტრაკორონარული თრომბოზის განვითარებით. ამ დროს ვასკულარული ანთება წარმოადგენს კვანძოვან ფაქტორს, როგორც ათერომის წარმოქმნაში და პროგრესირებაში, ისევე არასტაბილური, ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარებაშიც. მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობაში მიღწეული პროგრესის მიუხედავად, ადრეული იშემიური გართულებების რეციდივი ამ სინდრომის დროს, მაინც მნიშვნელოვნად მაღალია. მაგალითად, NSTEMI შემდეგ 6 თვიანი რისკი სიკვდილის, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ან მორეციდივე არასტაბილური

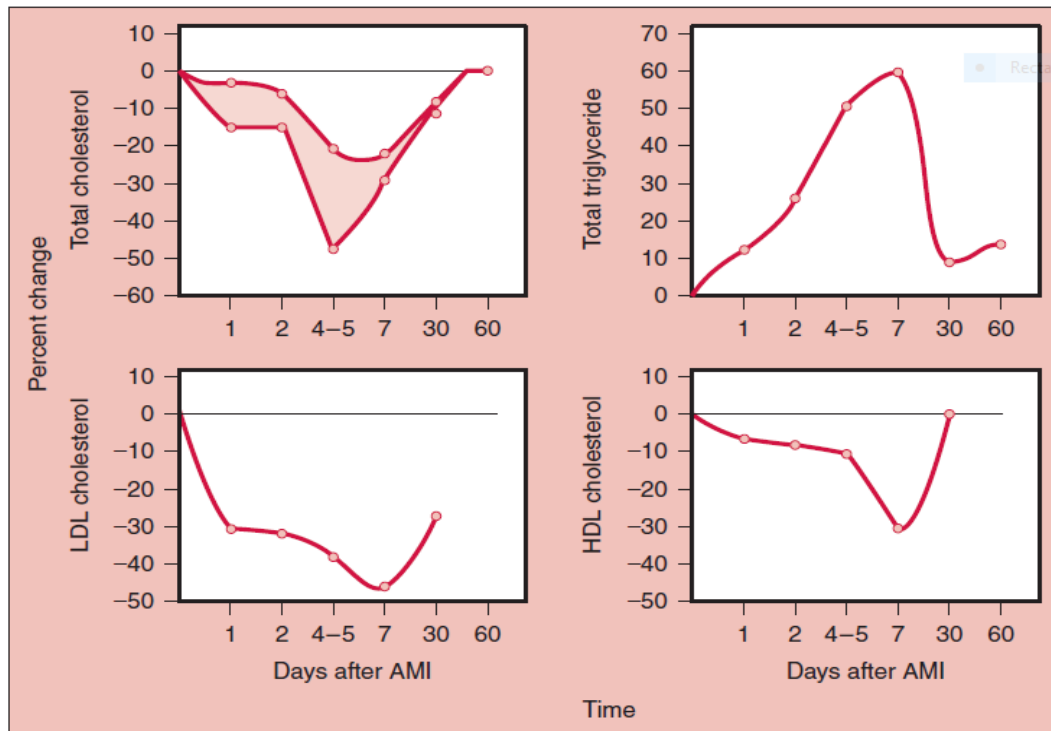


იშემიის დაახლოებით 20%-ია (185, 261, 72, 40 ). მწვავე კორონარული სინდრომის გამომწვევი დაზიანების წარმატებული სტენტირების ან შუნტირების შემდეგ ამ რისკის დაბალ დონემდე შემცირება არის მცდარი აზრი, რომელიც როგორც პაციენტებში, ისევე ექიმებშიც არის გავრცელებული. ახლახან დამთავრებული დიდი კვლევების შემდეგ შეგვიძლია დავასკვნად, რომ ACS დროს, რევასკულარიზაცია უკეთეს შემთხვევაში იშემიის რეციდივს დაახლოებით 20 %-ით ამცირებს და ზოგიერთ შემთხვევებში კი, საერთოდ არავითარი სარგებელი არ მოაქვს (40, 257). აღნიშნული მონაცემებიდან ნათლად ჩანს რომ იშემიური გართულებების რისკი მაღალია მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ, განსაკუთრებით კი პირველი რამდენიმე თვის განმავლობაში (72, 40). ამგვარად ACS შემდეგ პრევენციულ სტრატეგიას, რომელიც მოიცავს ლიპიდების მენჯმენტსაც, გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება.

### **13. მწვავე კორონარული სინდრომის ზეგავლენა პლაზმის ლიპიდების დონეზე**

პლაზმის ლიპიდებსა და მწვავე კორონარული სინდრომის შემდგომ პროგნოზს შორის ურთიერთკავშირის დასადგენად და ACS-ის რაციონალური მკურნალობის განსაზღვრავად, იდეალურად სასურველი იქნებოდა ლიპიდების შემცველობის განსაზღვრა სტაციონარულ (steady-state), მეტაბოლურ მდგომარეობაში. თუმცა, მწვავე კორონარულ სინდრომს ხშირად თან სდევს მწვავე სისტემური ანთებითი რეაქცია, რომელიც მანიფესტირდება სიცხით, ლეიკოციტოზით, ერითროციტების დალექვის სიჩქარის მომატებით და პლაზმის პროტეინების პროფილის ცვლილებით. პროტეინების ამ ცვლილებას მწვავე ფაზურ პასუხს (acute-phase response) უწოდებენ. ზოგიერთი მწვავე ფაზის რეაქტანტებიდან, როგორც არის C-რეაქტიული ცილა (CRP), რაოდენობრივად მატულობს, მაშინ როდესაც მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (HDL) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) კონცენტრაცია კლებულობს (203). HDL და LDL იწყებენ კლებას მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარებიდან 24 საათის შემდეგ და დაახლოებით ერთ კვირაში აღწევენ ნადირს (ყველაზე დაბალი კონცენტრაცია); შემდეგ მათი კონცენტრაცია თანდათან იმატებს და დაახლოებით ACS-ს განვითარებიდან ერთი თვის თავზე აღწევენ ე. წ. სტაციონარულ (steady-state) მეტაბოლურ მდგომარეობას (73, 91, 219, 136) (სურათი 1).

სურათი 1: პლაზმის ლიპიდების ცვლილების დინამიკა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს



მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ LDL ქოლესტეროლის დონე მნიშვნელოვნად, ხოლო HDL ქოლესტეროლის დონე ნაკლებად კლებულობს; ტრიგლიცერიდებისა და ლიპოპროტეინ(ა) [Lp(a)]-ს დონე კი იზრდება. ლიპოპროტეინების ცვლილებების სიდიდე ვარიაბელურია და დაკავშირებულია მიოკარდიუმის ნეკროზის ხარისხთან; კერძოდ, მნიშვნელოვანი ცვლილებები აღინიშნება ტრანსმურული მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებისას, ხოლო მცირე ან უმნიშვნელო ცვლილებები კი - არატრანსმურული ინფარქტის და არასტაბილური სტენოკარდიის დროს (203, 94). მწვავე ფაზის ეფექტების პრაქტიკული მნიშვნელობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს მდგომარეობს ლიპიდების კონცენტრაციის პირველ 24 საათში, ან ერთი თვის შემდეგ განსაზღვრის მიზანშეწონილობაში.

#### 14. ლიპიდების დონის მაჩვენებლის გაგვლენა მწვავე კორონარული სინდრომის ნაადრევ და შორეულ პროგნოზზე

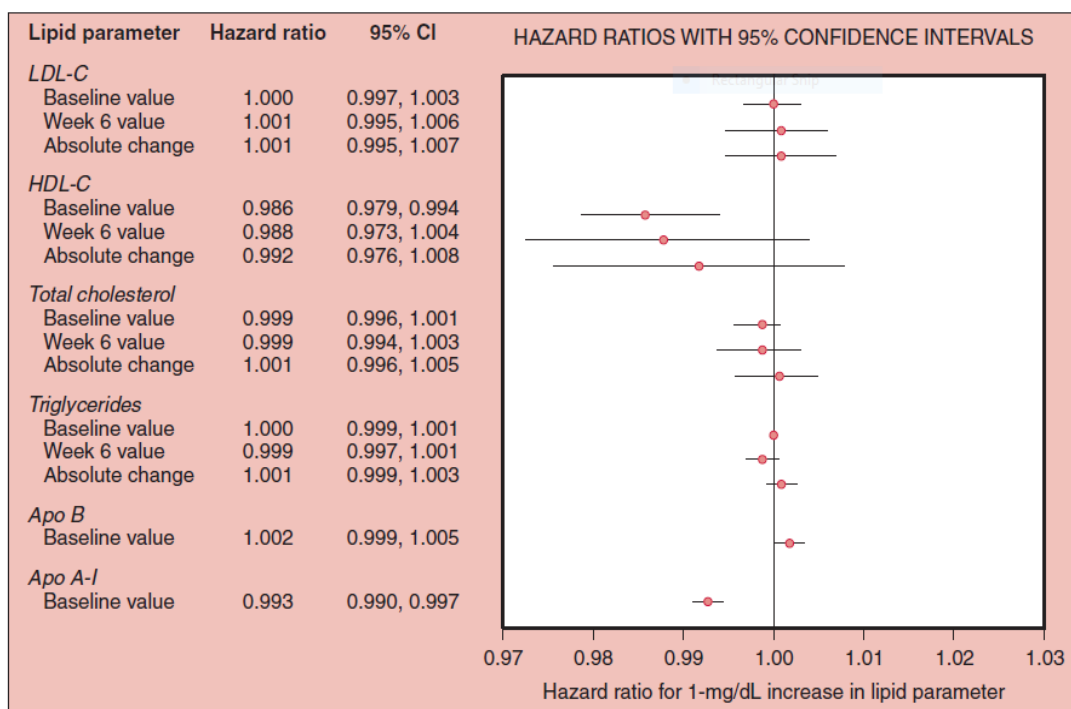
სტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულ პაციენტებში სტატინებით მკურნალობის ეფექტურობის დამდგენი ობსერვაციული და პლაცებო

კონტროლირებადი კვლევებით გამოვლინდა პლაზმის ლიპოპროტეინების ათეროგენული სტრუქტურისა და გულის იშემიური დაავადების შორეული პროგნოზის არასახარბიელო ასოციაცია (246, 221, 16, 22, 78).

არსებობს თუ არა მსგავსი ურთიერთკავშირი მწვავე კორონარული დაავადების განვითარების შემდგომ ადრეულ პერიოდში ათეროგენულ ლიპოპროტეინებსა და კარდიოვასკულარულ გართულებებს შორის, როდესაც რისკი განსაკუთრებით მაღალია? საკითხის არსის წვდომაში დაგვეხმარა Olsson et al. მიერ, 3086 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული, პლაცებო-კონტროლირებული კვლევის ანალიზი. კვლევაში შეფასდა კავშირი მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარებიდან 1-4 დღის შემდეგ აღებულ ლიპოპროტეინებსა და დაავადებიდან 4 თვის განმავლობაში განვითარებულ კარდიოვასკულარულ გართულებებს შორის. ამ კვლევაში ატორვასტატინის ჯგუფის პაციენტებში, პლაცებოს ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით, შემცირდა LDL ქოლესტეროლის დონე და ACS-ს უახლოეს პერიოდში განვითარებული დიდი კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირე (177). თუმცა მულტივარიაციული ანალიზის ჩატარების შემდეგ არ გამოვლინდა არანაირი კავშირი LDL ქოლესტეროლის ან აპოლიპოპროტეინ (apo) B დონეებსა და გართულებების სიხშირეებს შორის. მაგალითად, მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარებიდან 1-4 დღის შემდეგ (კვლევაში მონაწილის სტატინის ან პლაცებო ჯგუფის მიკუთვნებამდე), პაციენტების სისხლში LDL ქოლესტეროლის ყოველი 1 mg/dL-ით მატების შესაბამისი გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა (hazard ratio) იშემიური კარდიოვასკულარული გართულებებისთვის იყო 1.0 (ე.ი. ნულოვანი ურთიერთკავშირი). შეიძლება ვიფიქროთ რომ LDL ქოლესტეროლსა და გართულების უახლოეს რისკს შორის კავშირის არ არსებობა, გამოწვეულია ორი ურთერთდამაბაღანსირებელი ფაქტორის ურთიერთქმედებით. ერთი მხრივ LDL ქოლესტეროლის მაღალმა დონემ შეიძლება ათეროსკლეროზის დაჩქარებული პროგრესირება გამოიწვიოს, ხოლო მეორე მხრივ კი, LDL-ის დაბალი დონე იყოს ასოცირებული მაღალ რისკთან, რადგან გავრცელებული ინფარქტის მქონე პაციენტებს აქვთ LDL ქოლესტეროლის მკვეთრად გამოხატული მწვავე-ფაზური დეპრესია. მიუხედავად იმისა, რომ Olsson-მა კვლევის ანალიზში ჩართო ბაზისური ტროპონინ-I (როგორც ინფარქტის ზომის სუროგატი) და გამოიყენა მულტივარიაციული მოდელის ანალიზი, LDL-ის დონეებსა და მწვავე კორონარულ სინდრომის უახლოეს პერიოდში

გართულებების რისკებს შორის კავშირი მაინც ვერ დაადგინა. სამაგიეროდ, გამოვლინდა, რომ HDL ქოლესტეროლის ყოველი 1 mg/dL-ით მომატებისას კომპოზიტიური კარდიოვასკულარული საბოლოო გართულებები შემცირდა 14%-ით (სურათი 2).

სურათი 2: მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ლიპიდების მაჩვენებლების დონესა და განმეორებითი კარდიოვასკულარული გართულებების (სიკვდილი, მოიკარდიუმის ინფარქტი, გულის გაჩერება, არასტაბილური სტენოკარდია) განვითარების რისკს შორის ურთიერთდამოკიდებულება (MIRACL კვლევის შედეგები)



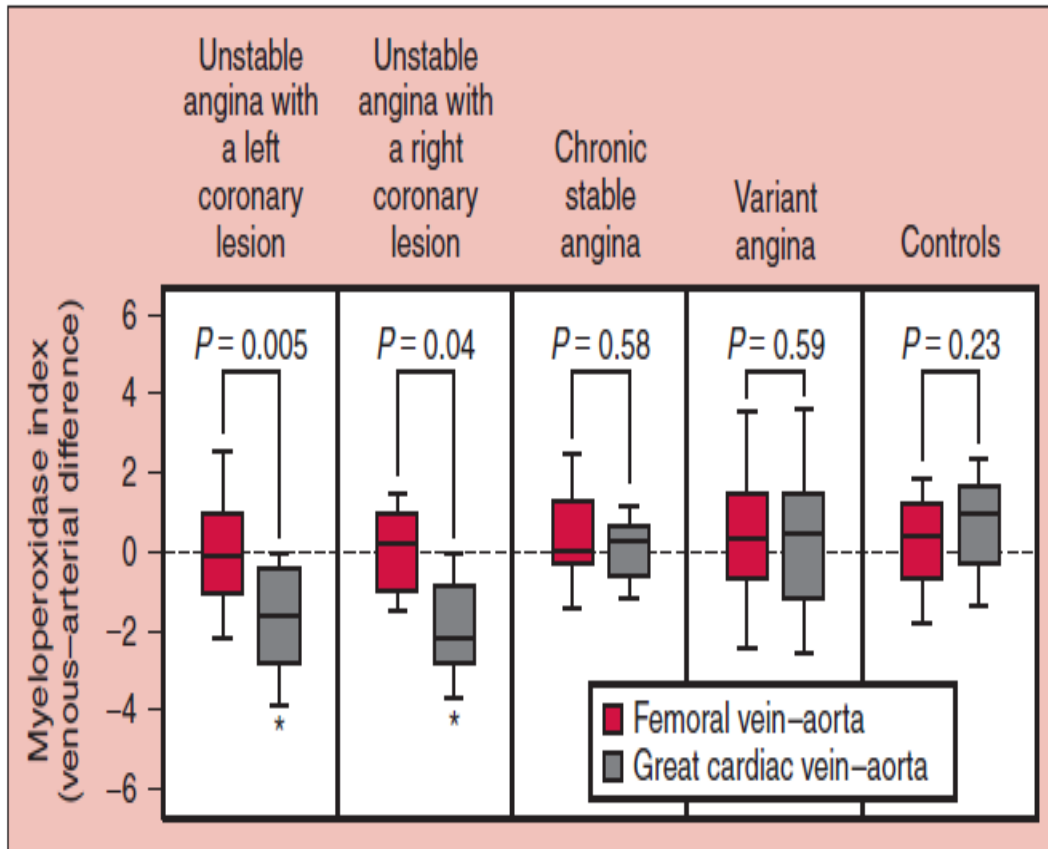
მსგავსი მონაცემები გამოვლინდა 1032 პაციენტის მონაწილეობით განხორციელებული ობსერვაციული კვლევის ანალიზის შემდეგ, რომელთაც მწვავე კორონარული სინდრომის გამო ჩაუტარდათ კორონარული სტენტირება (258). ავადმყოფთა ამ კოჰორტაში გამოვლინდა, რომ HDL ქოლესტეროლის ყოველი 1 mg/dL-ით მომატებისას ძირითადი კომპოზიტიური კარდიოვასკულარული გართულებები შემცირდა 2.6%-ით.

## 1.5. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინებით ადრეული და ინტენსიური მკურნალობის ეფექტურობის დამადასტურებელი ფაქტები

არც თუ ისე შორეულ წარსულში სტატინები განიხილებოდა, როგორც კარდიოვასკულარული რისკის შემცირების ხანგძლივი სტრატეგია და ამ პრეპარატებს მწვავე კორონარული სინდრომის სამკურნალოდ ნაკლებად იყენებდნენ. აღნიშნული შეხედულება ემყარებოდა ექსპერიმენტულ და ანგიოგრაფიულ მონაცემებს, რომელთა მიხედვით ლიპიდების დაქვეითება იწვევს ათეროსკლეროზული ფოლაქიდან ლიპიდების თანდათანობით ამოღებას და ამის გამო არტერიის სტენოზის თანდათანობით რეგრესიას. ეს ტრადიციული წარმოდგენა ემყარებოდა, აგრეთვე რამდენიმე ეპოქალური მნიშვნელობის კვლევას. ეს კვლევებია: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (209), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study (205), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study (143), and Heart Protection Study (91). თითოეულ ამ კვლევაში პაციენტები მწვავე კორონარული სინდრომით არ მონაწილეობდნენ და ერთი, ან ორი წელი იყო საჭირო გართულებების შემცირების გამოსავლენად. სტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულ პაციენტებში დაყოვნებული, დადებითი შედეგების გამო წარმოიქმნა აზრი, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის დროსაც, სტატინებს ნაადრევი სარგებლიანობა არ ექნებოდათ. თუმცა, ექსპერიმენტული და კლინიკური მტკიცებულებები გვიჩვენებდნენ, რომ სტატინებს შუძლიათ სწრაფად მოაწესრიგონ სისხლის ნაკადისა და სისხლძარღვის გამყოფი ზედაპირი (Interface), ეგრეთ წოდებული პლეიოტროპული ეფექტებით (ენდოთელიუმის ფუნქციისა და ერთიანობის გაუმჯობესება, ანთების საწინააღმდეგო და ანტითრომბოზული ეფექტები, ათეროსკლეროზული ფოლაქის სასურველი რემოდელირება). მწვავე კორონარული სინდრომის დროს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სტატინების ანთების საწინააღმდეგო მოქმედებას. პათოლოგიური კვლევებით დადგენილია, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, გამსკდარი ათეროსკლეროზული ფოლაქის არეში ანთებითი ინფილტრატების სიჭარბე (210). კლინიკური კვლევებით დადასტურებულია, რომ ACS-ის დროს ინტენსიური ანთებითი რეაქცია არის არამარტო ე.წ. “დამნაშავე დაზიანებაში” (Culprit lesion), არამედ სხვა კორონარულ არტერიებშიც ფართოდ არის გავრცელებული. ეს მტკიცებულება მომდინარეობს კვლევებიდან, სადაც თერმოგრაფიით ე.წ. “უდანაშაულო კორონარულ დაზიანებებში” გამოვლინდა მომატებული ტემპერატურა (238) და “დამნაშავე დაზიანების”

კონტრალატერალურ კორონარულ არტერიაში ლეიკოციტების პათოლოგიური აქტივაცია (37) (სურათი 3).

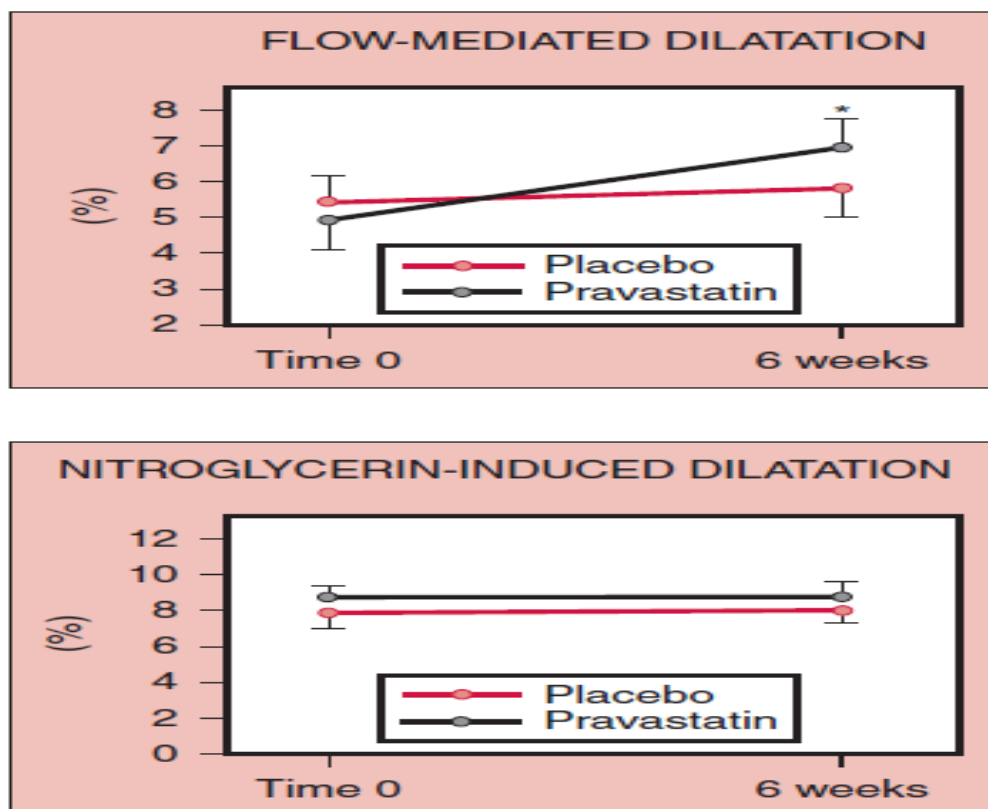
სურათი 3: არასტაბილური კორონარული დაავადების მქონე პაციენტების კორონარულ ცირკულაციაში ანთებითი პროცესის არსებობის მტკიცებულება



გარდა ამისა, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს მომატებულია მოციროკულირე, ანტიანთებითი მარკერების დონეები. მათ შორის არიან: C-რეაქტიული ცილა (CRP), ლიპოპროტეინთან-ასოცირებული ფოსფოლიპაზა-A2 (Lp-PLA2), ხსნადი CD40 ლიგანდი (sCD40L) და ინტერცელულარული, ადჰეზიური მოლეკულა-1. აღნიშნული მარკერების მატება ასოცირებულია ცუდ პროგნოზთან (142, 174, 243, 195). სტატინებს ახასიათებთ სწრაფი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი, რომელიც გამოვლინდა მომატებული CRP-ის მქონე, მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ 90 პაციენტზე ჩატარებული კვლევის დასრულების შემდეგ (148). 40 მგ ატორვასტატინით მკურნალობის მე-4 დღეს CRP-ის დონე შემცირდა 43 მგ/ლ-ით, ხოლო პლაცებოთი ნამკურნალებ

პაციენტებში CRP-ის დონემ დაიწია 5 მგ/ლ-ით. ათეროსკლეროზი ასოცირებულია კორონარული სისხლძარღვის ენდოთელიუმის დარღვეულ ფუნქციასთან, რაც განსაკუთრებით გამოხატულია მწვავე კორონარული სინდრომის დროს (27). ჰიპერლიპიდემია იწვევს აზოტის ოქსიდის კატაბოლიზმის გაძლიერებას და აზოტის ოქსიდის სინთაზის აქტივობის დაქვეითებას, რაც ხელსუწყობს ენდოთელიუმის დისფუნქციას. სტატინებით ჰიპერლიპიდემიის კორექციას, აზოტის ოქსიდის სინთაზის ექსპრესიის აფრეგულაციით, შეუძლია ნაწილობრივ აღადგინოს ენდოთელიუმის ფუნქცია (132). გარდა ამისა, სტატინები ასტიმულირებენ მოცირკულირე, პროგენიტორული ენდოთელიალური უჯრედების მობილიზაციას, რაც ხელს უწყობს დაზიანებული ენდოთელიუმის აღდგენას (244). მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, სტატინით მკურნალობის დაწყებიდან 6 კვირის შემდეგ, გაუმჯობესდა ბრახიალური არტერიის ენდოთელიალური ფუნქცია (56) (სურათი 4).

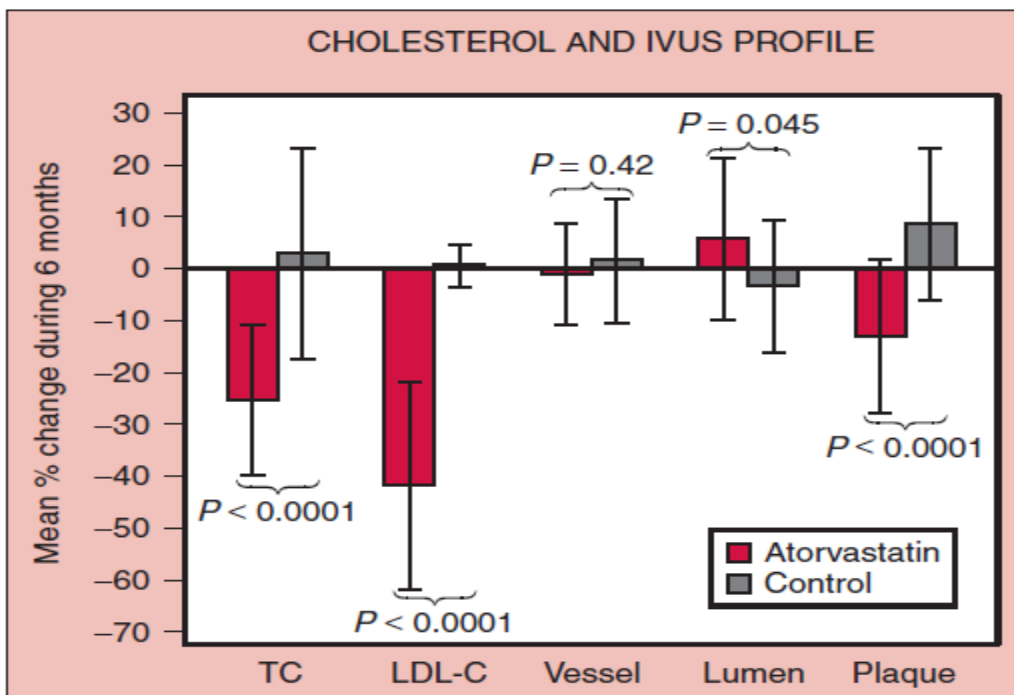
სურათი 4 სტატინების გავლენა ენდოთელიუმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე



მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების პოტენციური სარგებელი ენდოთელიუმის ფუნქციასთან დაკავშირებით, შეიძლება იყოს დამოუკიდებელი პროცესი და არ იყოს ასოცირებული ქოლესტერინის დონის შემცირებასთან. ამ შეხედულების დადასტურების ილუსტრაცია მოახდინეს ლანდმესერმა და

სხვებმა (130). მათ მიაღწიეს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის თითქმის იდენტურ შემცირებას არაიშემიური გულის უკმარისობის მქონე პაციენტთა ორ ჯგუფში. პირველი ჯგუფის პაციენტები ღებულობდნენ სიმვასტატინის დაბალ დოზას, ხოლო მეორე ჯგუფის პაციენტები კი - ეზეტიმიბს. სხივის არტერიის ენდოთელიალური ფუნქცია და მოციროკულირე, პროგენიტორული ენდოთელიალური უჯრედების პოპულაცია გაიზარდა მხოლოდ სტატინით ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში. "In vitro" კვლევებით დადგენილია, რომ სტატინებს გააჩნიათ ანტითრომბოზული ეფექტები (129, 68, 173). ინტრაკორონარული ულტრაბგერის გამოყენებით ნახეს ათეროსკლეროზული ფოლაქის მოცულობის შემცირება მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ 24 პაციენტში, რომლებიც ღებულობდნენ 20 მგ ატორვასტატინს, ხოლო მეორე პლაცებოს ჯგუფის 24 პაციენტში კი პირიქით - ფოლაქის მოცულობა გაიზარდა (169) (სურათი 5).

სურათი 5: მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების სტატინებით ადრეული მკურნალობის დაწყების შემდეგ, ინტრავასკულარული ულტრაბგერით გამოვლენილი ათეროსკლეროზული ფოლაქის მორფოლოგიური სურათი



REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) კვლევაში, მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ 500 პაციენტში 80 მგ ატორვასტატინით მკურნალობამ 40 მგ პრავასტატინთან შედარებით, უფრო მეტად შეანელა კორონარული ათეროსკლეროზის პროგრესირება (169).



## 1.6. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების მონაწილეობით მიმდინარე ობსერვაციული კლინიკური კვლევები

დიდი კოჰორტული, პროსპექტიული კვლევის ხელმძღვანელებმა, გამოიყენეს რა შედეგური რეესტრის კარდიალური ინტენსიური თერაპიის (RIKS-HIA) მონაცემები, გამოავლინეს, რომ მწვავე მიოკარდიუმის ინფარქტის ადრეულ ფაზაში სტატინით მკურნალობის დაწყება, ასოცირებული იყო ერთწლიანი სიკვდილობის შემცირებასთან (RR 0.75, p=0.001) (225).

GUSTO IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) და PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) კვლევების (მონაწილეობდა 20,000 მეტი მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული ავადმყოფი) პოსტ-ჰოკ ანალიზით დადგინდა, რომ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული ავადმყოფებს, რომლებიც კლინიკიდან გაეწერენ სტატინებით, ექვსი თვის თავზე აღენიშნებოდათ უფრო უკეთესი სიცოცხლის ხანგრძლივობა (RR 0.48. p<0.001) (10). SYMPHONY (Sirofiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes ) და მეორე SYMPHONY კვლევების შედეგების გაანალიზებით (სადაც მონაწილეობდა 12,000 მეტი მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტი) კი ზემოთ აღნიშნული კვლევებისაგან განსხვავებით, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების ადრეული გამოყენების მნიშვნელოვანი უპირატესობა ვერ დადასტურდა, სიკვდილიანობის შემცირებასთან მიმართებაში (adjusted hazard ratio – შემთხვევების მყისიერი რისკების შეფარდება, კორექტირებული - 0.99) (165).

GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) (223) კვლევის მკვლევარებმა, 14 ქვეყანაში 15,000 ACS-ით დაავადებული პაციენტის შედეგები შეისწავლეს და განაცხადეს, რომ ჰოსპიტალში სტატინით მკურნალობის დაწყება ასოცირებული იყო ჰოსპიტალური სიკვდილობის, რეინფარქტის ან ინსულტის 0.87 შედარებით რისკთან.

The Euro Heart Survey (137) (ევროპის გულის კვლევა) კვლევაში მონაწილე მეცნიერებმა შეადარეს 1426 STEMI-ით დაავადებული ავადმყოფი ვინც მიიღო სტატინი და ცოცხალი გადარჩა 24 საათის გავლის შემდეგ, იგივე კატეგორიის, სტატინით არანამკურნალებ 6771 პაციენტს. მულტივარიაციული ანალიზის გამოყენებით დადგინდა, რომ შვიდ დღიანი სიკვდილობა ძირითად ჯგუფში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო (გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა 0.34,

95% სარწმუნოების ინტერვალი 0.15 - 0.79). ამგვარად, ობსერვაციულმა კვლევებმა, ძირითად გამოავლინეს მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების ადრეული დანიშვნის ეფექტურობა, მაგრამ მოგვაწოდეს ეფექტის ზომის განსხვავებული გამოანგარიშებები. მაგრამ, რადგან ობსერვაციული კვლევებისას რანდომიზაციის პროცედურა არ გამოიყენება, ეს მონაცემები უნდა განხილულიყო მხოლოდ, როგორც ჰიპოთეზის მაგენერირებელ მონაცემებად და აუცილებელი იყო რანდომიზირებული, პლაცებო-კონტროლირებული კვლევების ჩატარება უფრო სარწმუნო შედეგების მისაღებად.

### **1.7 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების მონაწილეობით მიმდინარე რანდომიზირებული კლინიკური კვლევები**

მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების მონაწილეობით, ექვსი დიდი რანდომიზირებული კვლევა ჩატარდა (სურათი 6). ამ კვლევებიდან, მხოლოდ სამმა რანდომიზირებულმა კვლევამ ჩაუყარა საფუძველი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების როლზე ჩვენს თანამედროვე წარმოდგენას. ეს კვლევები არის შემდეგი: “the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) (210), A-to-Z (136), and Pravastatin or Atorvastatin and Infection Therapy (PROVE IT) trials (41). MIRACL კვლევაში ადარებდნენ 80 მგ ატორვასტატინს პლაცებოსთან 4 თვის განმავლობაში. PROVE IT კვლევაში პაციენტები ღებულობდნენ მაღალი ინტენსივობის სიძლიერის სტატინს (ატორვასტატინი 80 მგ) და საშუალო ინტენსივობის სიძლიერის სტატინს (პრავასტატინი 40 მგ) 2 წლის განმავლობაში. A-to-Z კვლევას ჰქონდა 2 ფაზა. პირველი ფაზის განმავლობაში, რომელიც გრძელდებოდა 4 თვე, საშუალო ინტენსივობის სიძლიერის სტატინს (სიმვასტატინი 40 მგ; ძირითადი ჯგუფი) ადარებდნენ პლაცებოს (საკონტროლო ჯგუფი). შემდეგი 2 წლის განმავლობაში ძირითადი ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ მაღალი ინტენსივობის სიძლიერის სტატინს (სიმვასტატინი 80 მგ), ხოლო საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფები დაბალი ინტენსივობის სიძლიერის სტატინს (სიმვასტატინი 20 მგ). საბოლოო წერტილები თითოეულ, ზემოთ აღნიშნულ კვლევაში იყო მსგავსი, თუმცა რა თქმა უნდა, არა იდენტური. ზემოთ აღნიშნული კვლევები განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისგან მწვავე კორონარული სინდრომის (“ინდექს ევენთი”) დროს განხორციელებული რევასკულარიზაციის რაოდენობით. PROVE IT კვლევაში ასეთი პროცედურების

რაოდენობა იყო 69%, A – to – Z კვლევაში – 44%, ხოლო MIRACL კვლევაში კორეგულაციის პროცედურა გამორიცხვის კრიტერიუმად განიხილებოდა.

**სურათი 6:** მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების მონაწილეობით ჩატარებული დიდი რანდომიზირებული კვლევები

TABLE 39-1 Major Randomized Controlled Trials of Statins after Acute Coronary Syndrome						
Trial	Treatment A, Mean LDL Cholesterol	Treatment B, Mean LDL Cholesterol	Duration of Treatment	Patients Randomized, n	Primary Endpoint Definition	Results
MIRACL, 2001 <sup>56</sup>	Placebo 135 mg/dL	Atorvastatin 80 mg 72 mg/dL	4 months	3086	Death, AMI, hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia, or cardiac arrest with resuscitation. Stroke was a secondary endpoint.	Atorvastatin reduced primary endpoint from 17.2% in placebo to 14.6% in atorvastatin group ( $P = 0.048$ ). Strokes were reduced from 1.6 to 0.8% ( $P = 0.045$ ).
FLORIDA, 2002 <sup>55</sup>	Placebo 149 mg/dL	Fluvastatin 80 mg 103 mg/dL	1 year	540	Death, AMI, hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia, coronary revascularization, or ischemia on ambulatory ECG	No significant difference in primary endpoints. Major clinical events in 27.9% of placebo and 26.6% of fluvastatin groups
PROVE IT, 2004 <sup>57</sup>	Pravastatin 40 mg 95 mg/dL	Atorvastatin 80 mg 62 mg/dL	2 years	4162	Death, AMI, hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia, coronary revascularization, or stroke	Fewer endpoints with atorvastatin (22.4%) than with pravastatin (26.3%, $P = 0.005$ ). Atorvastatin reduced death or AMI by 18% ( $P = 0.06$ )
A-to-Z, 2004 <sup>13</sup>	Placebo 124 mg/dL* followed by simvastatin 20 mg 81 mg/dL*	Simvastatin 40 mg 62 mg/dL* followed by simvastatin 80 mg 66 mg/dL*	4 months  2 years	4496	Cardiovascular death, AMI, hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia, or stroke	No significant difference between groups. In the placebo-controlled phase (up to 4 months), primary endpoints occurred in 8.1% of placebo and 8.2% of simvastatin-treated patients. At 2 years, events occurred in 16.7% of the placebo → simvastatin 20 mg group and 14.4% of the simvastatin 40 mg → simvastatin 80 mg group ( $P = 0.14$ ).
PACT, 2004 <sup>54</sup>	Placebo On-treatment LDL cholesterol not measured	Pravastatin 20–40 mg On-treatment LDL cholesterol not measured	1 month	3408	Death, AMI, or hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia	No significant difference in primary endpoints, which occurred in 12.4% of placebo and 11.6% of pravastatin-treated patients.
PRINCESS, presented at European Society of Cardiology, 2004	Placebo 139 mg/dL	Cerivastatin 0.4 mg 97 mg/dL	3 months <sup>†</sup>	3605	Cardiovascular death, AMI, hospitalization for recurrent unstable myocardial ischemia or CHF, or stroke	No significant difference between groups. At 3 months, primary endpoints occurred in ~13.2% of placebo and ~11.8% of cerivastatin groups.

\*Median values.

<sup>†</sup>Study was designed with a subsequent 18-month period in which both groups were to be treated with cerivastatin 0.4–0.8 mg/day. However, this was not accomplished due to early termination of study.

AMI, acute myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; ECG, electrocardiogram.

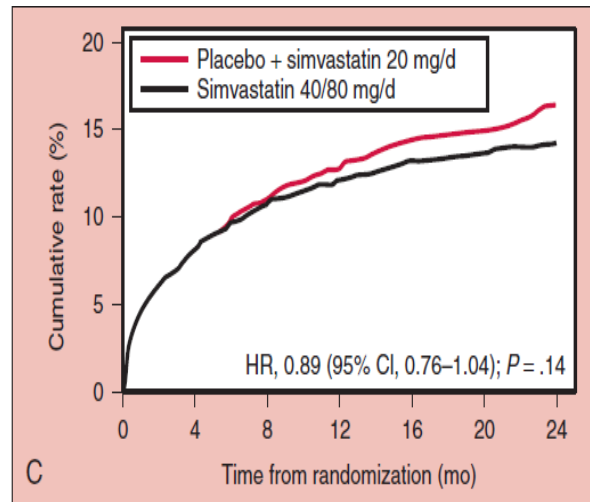
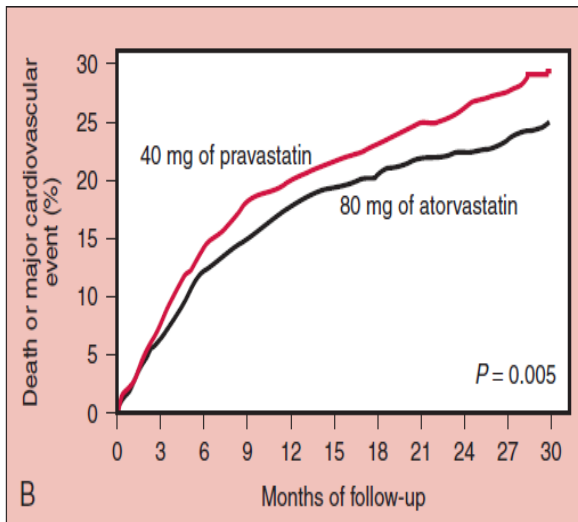
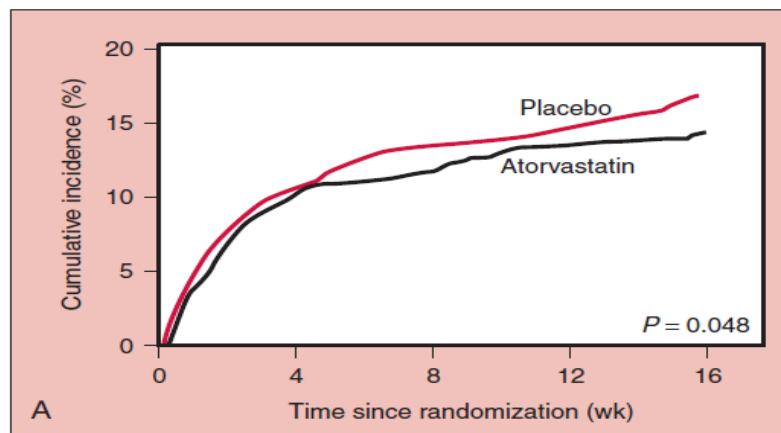
მეორე მნიშვნელოვანი განსხვავება ამ კვლევებს შორის იყო რანდომიზაციამდე სტატინების მიღება არ მიღების საკითხი. MIRACL და A-to-Z კვლევებში ასეთი პაციენტები მონაწილეობა არ დაიშვებოდა პროტოკოლის მიხედვით, ხოლო PROVE IT კვლევაში ინდექს ევენთამდე სტატინებით ნამკურნალები ავადმყოფები,

კვლევაში მონაწილე პაციენტების 25% შეადგენდა. არცერთ ამ კვლევაში, არ იყო დაწესებული ბაზისური დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის ქვედა ზღვარი, ხოლო ზედა ზღვარის დონე მერყეობდა 240-270 მგ/დლ ფარგლებში.

MIRACL კვლევაში კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, არა-ფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის, ან არასტაბილური სტენოკარდიის ოთხ თვიანი საბოლოო გაერთიანებული წერტილი 17.2% - დან (პლაცებოს ჯგუფი) 14.6%-მდე (ატორვასტატინის ჯგუფი) შემცირდა ( $P=0.048$ ) (სურათი 7 A). მყარი სარგებელი მიღებულ იქნა 80 მგ ატორვასტატინის მიღებისას მეტაბოლური სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში (211) და მოხუცებში (178). ყველაზე გამოსატული ეფექტი მიღებულ იქნა რეკურენტული არასტაბილური სტენოკარდიის (შემცირდა 26%-ით) და ინსულტის (შემცირდა 50%-ით, 1.6% [პლაცებოს ჯგუფი] 0.8%-მდე [ატორვასტატინის ჯგუფი],  $P=0.045$ ) გართულებებთან მიმართებაში (251). საბოლოოდ, კვლევის შედეგებით დადასტურდა, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინებით ნაადრევი და ინტენსიური მკურნალობა ისევე ეფექტურია, როგორც ეფექტური ინტერვენცია: 38 პაციენტს უნდა ვუმკურნალოთ 4 თვის განმავლობაში (ჯამში 13 პაციენტი-წელი [patient-years] მკურნალობის), რომ პრევენცია მოხდეს ერთი სიკვდილის, ინფარქტის ან არასტაბილური სტენოკარდიის რეციდივის და 125 ავადმყოფს უნდა ვუმკურნალოთ 4 თვის განმავლობაში (ჯამში 31 პაციენტი-წელი [patient-years] მკურნალობის), რომ ერთი ინსულტის პრევენცია მოხდეს. PROVE IT კვლევაში 2 წლის შემდეგ კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, არა-ფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის, არასტაბილური სტენოკარდიის რეციდივის ან მოულოდნელი რევასკულარიზაციის საბოლოო გაერთიანებული წერტილი 26.3% - დან (40მგ პრავასტატინის ჯგუფი) 24.2%-მდე შემცირდა (80მგ ატორვასტატინის ჯგუფი) ( $P=0.005$ ) (სურათი 7 B). ექვსი თვის თავზე ჯგუფებს შორის შემთხვევების სისშირეების (event rates) განსხვავება გახდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. ამგვარად, MIRACL კვლევის მონაცემების გაანალიზების შემდეგ დადგინდა მაღალი ინტენსიური სტატინის უპირატესობა პლაცებოსთან მიმართებაში მწვავე კორონარული სინდრომის დაწყებიდან ოთხი თვის განმავლობაში, ხოლო PROVE IT მონაცემების შესწავლის შემდეგ კი გამოვლინდა მაღალი ინტენსიური სტატინის უპირატესობა საშუალო ინტენსივობის სტატინთან მიმართებაში მწვავე

კორონარული სინდრომის დაწყებიდან ორ წლის განმავლობაში. განსხვავებით წინა ორი კვლევისაგან, A-to-Z კვლევის შედეგების გაანალიზების შედეგად, მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ ფაზაში, არ დადასტურდა რაიმე უპირატესობა საშუალო ინტენსივობის სტატინით მკურნალობისა, პლაცებოსთან შედარებით. ამ კვლევის ოთხ თვიან პლაცებო-კონტროლირებად ფაზაში გართულებების სიხშირეები (event rates) იყო 8.2% 40მგ სიმვასტატინის ჯგუფში, ხოლო პლაცებო ჯგუფში – 8.1% (სურათი 7 C).

სურათი 7: მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინების ეფექტურობის დადამადასტურებელი რანდომიზირებული კვლევები : A MIRACL; B PROVE IT; C A-to-Z



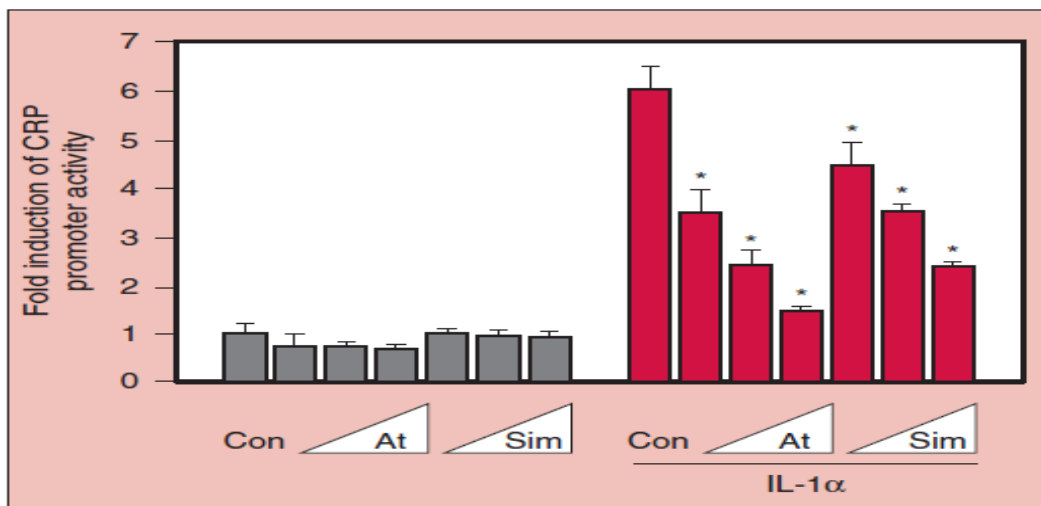
A-to-Z კვლევის შედარებით ფაზაში (comparator phase) მაღალი ინტენსივობის სტატინით მკურნალობამ (სიმვასტატინი 80 მგ) საშუალო ინტენსივობის სტატინთან (სიმვასტატინი 20მგ) შედარებით, 4 თვიდან 2 წლამდე პერიოდში, უფრო ნაკლები შემთხვევების სიხშირეები (event rates) მოგვცა (136). ამგვარად, A-to-Z კვლევა ადასტურებს მაღალი ინტენსივობის სტატინის ეფექტურობას

მწვავე კორონარული სინდრომის დროს. იყო თუ არა, მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ პერიოდში, გართულებების სისშირის შემცირების მექანიზმი, სტატინების ინტენსიური მკურნალობის შედეგად დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის უფრო მეტ შემცირებასთან დაკავშირებული? ანუ რაც უფრო ნაკლებია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი, მით უფრო ნაკლებია მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეული გართულებები? სამწუხაროდ, ამ საში რანდომიზირებული კვლევის შედეგები არ გვაძლევენ ასეთი მარტივი დასკვნის გაკეთების შესაძლებლობას. მკურნალობის მეოთხე თვეს, A-to-Z კვლევაში დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის საშუალო კონცენტრაცია, 40 მგ სიმვასტატინის ჯგუფის პაციენტებში, იყო 62 მგ/დლ და პლაცებოს პაციენტებში კი – 124 მგ/დლ. მკურნალობის მეოთხე თვის თავზე, MIRACL კვლევაში დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის საშუალო კონცენტრაცია, 80 მგ ატორვასტატინის ჯგუფის ავადმყოფებში, იყო 72 მგ/დლ და პლაცებოს პაციენტებში კი – 135 მგ/დლ. ამგვარად, ორივე კვლევაში განსხვავება დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის დონეებს შორის აქტიურ და პლაცებო ჯგუფებთან მიმართებაში, დაახლოებით ერთნაირი იყო (62-63 მგ/დლ). მიუხედავად ამისა, MIRACL კვლევაში 80 მგ ატორვასტატინის მიღებისას, პაციენტებში კლინიკური გართულებების რაოდენობა შემცირდა, მაშინ როცა A-to-Z კვლევაში 40 მგ სიმვასტატინით მკურნალობამ, ავადმყოფებში გართულებების რაოდენობა ვერ შემცირა. უფრო მეტიც, MIRACL კვლევის ანალიზმა ვერ დაადასტურა კორელაცია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის კონცენტრაციასა და იშემიური შემთხვევების განვითარების რისკებს შორის (177). ამგვარად, შესაძლებელია, რომ სხვა ფაქტორები და არა დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის შემცირება, განსაზღვრავენ მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ პერიოდში სტატინების ეფექტურობას. არსებობს მტკიცებულება, რომ ეს მოვლენა შესაძლებელია გამოწვეული ყოფილიყო სტატინების ანტიანთეპადი მოქმედებით. მაგალითად, MIRACL კვლევაში, მწვავე კორონარული სინდრომის 4 თვის თავზე, 80 მგ ატორვასტატინით მკურნალობა პაციენტებში იწვევდა CRP-ის დონის 35%-ით შემცირებას პლაცებოსთან შედარებით (123). PROVE IT კვლევაშიც, ასევე გამოვლინდა CRP-ის დონის უფრო მეტი შემცირება 80 მგ ატორვასტატინით ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში, 40 მგ პრავასტატინით ნამკურნალები ავადმყოფების ჯგუფთან შედარებით (41). ყოველივე ზემოთ თქმულმა წარმოშვა შემდეგი ჰიპოთეზა: შესაძლებელი იყო თუ არა მწვავე

კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, CRP (ან სხვა ანთების მარკერები) ყოფილიყო მკურნალობის ძირითადი სამიზნე. თანამედროვე მონაცემები ვერ ადასტურებენ აღნიშნულ მოსაზრებას (უკიდურეს შემთხვევაში CRP-ისთან მიმართებაში). ტრადიციული პარადიგმის მიხედვით სისხლძარღვის კედლის ანთებისას გამოიყოფა ანთებითი ციტოკინების (მაგ. ინტერლეუკინები) ნგ/ლ-ზე რაოდენობა, რომლებიც ასტიმულირებენ ღვიძლის მიერ CRP-ის სინთეზს და გამოყოფას მგ/ლ-ზე ოდენობით. ამგვარად, ღვიძლი აძლიერებს სისხლძარღვიდან წამოსულ ანთებით სტიმულებს, რაც აისახება CRP-ის კონცენტრაციის მომატებაში. მიუხედავად იმისა, რომ ამ პარადიგმით შესაძლოა აიხსნას ათეროსკლეროზულ პროცესსა და CRP-ის მომატებულ დონეს შორის კავშირი, სტატინებით CRP-ის კონცენტრაციის შემცირება შესაძლებელია არ ასახავდეს ვასკულარული ანთების სუპრესიას, რადგან მათი პირდაპირი ეფექტი განპირობებულია ღვიძლზე მოქმედებით CRP-ის ექსპრესიის სუპრესიაში (125, 249) (სურათი 8).

ამიტომ შესაძლებელია, რომ სტატინებით CRP-ის კონცენტრაციის შემცირება, ძირითადად ასახავდეს ღვიძლის მიერ CRP-ის პროდუქციის სუპრესიას და არა ვასკულარული ანთებითი რეაქციის ათენუაციას.

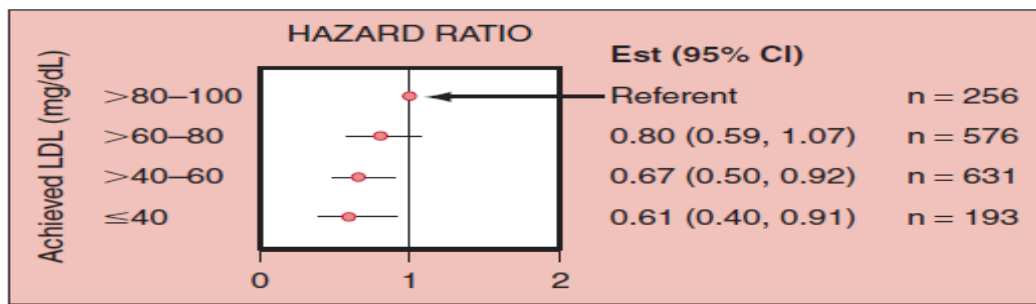
სურათი 8: სტატინების ზემოქმედება C- რეაქტიულ ცილაზე



მეორე მხრივ, CRP შეიძლება უშუალოდ მონაწილეობდეს ათეროთრომბოზის განვითარებაში და ამ შემთხვევაში სტატინების მიერ მისი სუპრესია შესაძლოა იყოს სასარგებლო, მიუხედავად იმისა სისხლძარღვის კედელში, თუ ღვიძლში გამოვლინდება წამლის მოქმედების ძირითადი ეფექტი. მაგალითად, იმუნოჰისტოლოგიურმა და “in vitro” ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გამოავლინეს,

რომ ათეროსკლეროზულ ფოლაქში ლოკალიზირებული CRP იწვევდა სხვადასხვა სახის ტოქსიურ ეფექტებს სისხლძარღვების ენდოთელიალურ და გლუვკუნთოვან უჯრედებზე, რაც სავარაუდოდ ხელს უწყობდა ათეროსკლეროზული პროცესის განვითარებას (246). რომ შევაჯამოთ, CRP დამტკიცებულია, როგორც მწვავე კორონარული სინდრომის რისკ-ფაქტორი, თუმცა, მკურნალობის ძირითად სამიზნე მარკერად ჯერ არ არის მიჩნეული. მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ ხანგძლივმა ამბულატორიულმა დაკვირვებამ (2 წელი) გვიჩვენა, რომ სტატინების თერაპიული სარგებელი განპირობებული იყო, როგორც LDL ქოლესტეროლის შემცირებით, ასევე ანთებითი პროცესის სუპრესიით. PROVE IT კვლევიდან გამომდინარე ერთი მნიშვნელოვანი დასკვნა მდგომარეობს იმაში, რომ LDL ქოლესტეროლი < 70 მგ/დლ და CRP < 2 მგ/დლ იყვნენ დამოუკიდებლად დაკავშირებული დაავადების კეთილსაიმედო პროგნოზთან (197). გარდა ამისა, არ დამტკიცდა, რომ არსებობდა ორივე ამ ანალიზის ეფექტურობის ქვედა ზღვარი. პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ 80 მგ ატორვასტატინს, LDL ქოლესტეროლის კონცენტრაციის დიაპაზონსა (<40, 40-60, 60-80 და 80-100 მგ/დლ) და პროგნოზს შორის იყო გრადაციული ურთიერთდამოკიდებულება. ავადმყოფებს, რომლებსაც LDL ქოლესტეროლი < 40 მგ/დლ ჰქონდათ, აღენიშნებოდათ საუკეთესო პროგნოზი (197) (სურათი 9).

სურათი 9: PROVE-IT კვლევაში 80 მგ ატორვასტატინით ნამკურნალები პაციენტების დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლსა და კლინიკურ შედეგებს შორის ურთიერთდამოკიდებულება



მსაგავსი დამოკიდებულება გამოვლინდა CRP-სთან მიმართებაშიც. პაციენტებს, რომლებსაც ჰქონდათ CRP < 1 მგ/დლ, აღენიშნებოდათ უკეთესი პროგნოზი, ვიდრე იმ ავადმყოფებს, რომელთა CRP < 2 მგ/დლ იყო (197).

ქოლესტეროლის ნაციონალურმა საგანმათლებო პროგრამის ექსპერტებმა ნაწილობრივ MIRACL და PROVE IT კვლევებზე დაყრდნობით, ძალიან მაღალი



რისკის კარდიოვასკულარულ პაციენტებში LDL ქოლესტეროლის ოფციურ სამიზნედ გამოაცხადეს < 70 მგ/დლ მაჩვენებელი (82). ერთი შეხედვით, თითქოს ეს ციფრი შეესაბამება კლინიკურ კვლევებში მონაწილე 80 მგ ატორვასტატინის ჯგუფის პაციენტების LDL ქოლესტეროლის საშუალო მაჩვენებელის კონცენტრაციას – 62-72 მგ/დლ. თუმცა, პირველ რიგში უნდა გავითვალისწინოთ, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინებით ადრეულად დაწყებული, ინტენსიური მკურნალობის ეფექტურობა განპირობებული იყო, კვლევის შესაბამის ჯგუფს მიკუთვნებული პაციენტებისთვის, ერთი და იგივე დოზის დანიშნით და არა LDL ქოლესტეროლის სამიზნე მაჩვენებლის მისაღწევად, დოზირების ტიტრაციული მეთოდის გამოყენებით. მეორე რიგში, PROVE IT კვლევამ გვაჩვენა, რომ 80 მგ ატორვასტატინის ჯგუფში, რაც უფრო ნაკლები იყო LDL ქოლესტეროლის დონე, მით უფრო ნაკლები იყო გართულებების რისკი. ამიტომ ალოგიკურია სტატინის დოზის შემცირება, როდესაც ე.წ. LDL ქოლესტეროლის სამიზნე დონეს მივადწევთ. მესამე რიგში უნდა გვახსოვდეს, რომ არსებობს მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტები, რომელთა LDL ქოლესტეროლის დონე დაბალია მკურნალობის დაწყებამდე. მაგალითად, A-to-Z კვლევის პლაცებო ჯგუფში, პაციენტების მეოთხედს LDL ქოლესტეროლის მაჩვენებლები < 105 მგ/დლ ჰქონდათ (136). მრავალი ამ პაციენტთაგანი მიაღწევდა LDL ქოლესტეროლის სამიზნე დონეს (< 70 მგ/დლ), სტატინის უფრო ნაკლები დოზით, ვიდრე ეს კლინიკურ კვლევების მონაცემებით იყო მიხნეული ეფექტურ დოზად. ასეთი მკურნალობა კი, არ ჩაითვლებოდა მტიცებულებებზე დაყრდნობილ სრულყოფილ თერაპიად. ამგვარად, რომ გავითვალისწინოთ მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ მაღალი ინტენსივობის სტატინების, უკიდურეს შემთხვევაში ატორვასტატინის, მკურნალობის უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მხარდამჭერი მონაცემები, უფრო რაციონალური იქნება, რომ მწვავე კორონარული სინდრომით კლინიკაში მოთავსებულ პაციენტებს დავუწყოთ სტატინების მაღალი დოზით მკურნალობა, ვიდრე LDL ქოლესტეროლის სამიზნე მაჩვენებლის მისაღწევად (< 70 მგ/დლ) დოზის ტიტრაცია.

CTT (Cholesterol Treatment Traialists) (16) თანაავტორების ჯგუფმა ჩაატარა დიდი, პლაცებო-კონტროლირებადი, რანდომიზირებული კვლევების მეტა-ანალიზი. 14 კვლევაში მონაწილე 90,056 ინდივიდის (დაკვირვების 5 წლიანი საშუალო ხანგრძლივობით) მონაცემების კომბინირებული ანალიზი განხორციელდა.

სტატინებით მკურნალობამ კორონარული არტერიების დაავადებით გამოწვეული სიკვდილის და მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი შემცირა 23 % ( $p < 0.0001$ ), ხოლო ნებისმიერი, დიდი ვასკულური შემთხვევის რისკი – 21 % ( $p < 0.0001$ ) (37). მსგავსი პროპორციული სარგებელი გამოვლინდა სხვადასხვა ასაკის ჯგუფში, ქალებში და ბაზისური ლიპიდების სხვადასხვა დონეების დროს. ჯამში, 1 მმოლ/ლ-ით (38.6 მგ/დლ) LDL ქოლესტეროლის შემცირება იყო ასოცირებული ნებისმიერი, დიდი ვასკულური გართულების რისკის 21%-ით, ყველა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობის 12%-ით, კორონარული სიკვდილიანობის 19%-ით, რევასკულარიზაციის რისკის 24%-ით და ინსულტის 17%-ით შემცირებასთან; ყველა ეს შემცირება იყო სტატისტიკურად მაღალი სარწმუნო მტკიცებულების. ყურადღება მისაქცევია, რომ CTT მეტა-ანალიზმა გამოავლინა, რომ სტატინებით მკურნალობის ადრეული სარგებელი დაახლოებით ნახევარი იყო 6-12 თვის შემდეგ გამოვლენილ სარგებელთან შედარებით. როგორც ზემოთ ავლნიშნეთ, PROVE IT კვლევაში ავადმყოფებს, რომლებსაც LDL ქოლესტეროლი  $< 40$  მგ/დლ ჰქონდათ, აღენიშნებოდათ ყველაზე ნაკლები კლინიკური შემთხვევები, რაც აგრეთვე ადასტურებს რომ, რაც უფრო დაბალი იქნება LDL ქოლესტეროლის კონცენტრაცია, მით უფრო უკეთესი პროგნოზი ექნება პაციენტს.

### ***1.7.1 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს გენდერული განსხვავებები სტატინებით მკურნალობასთან მიმართებაში***

ქალებს და კაცებს მსგავსი გენეტიკური პროფილისა და გარემო პირობების მიუხედავად, ათეროსკლეროზის და დიაბეტის მიმართ განსხვავებული მიდრეკილება გააჩნიათ (181). პრემენოპაუზალურ ქალებს ათეროსკლეროზისა და კარდიოვასკულარული დაავადებების განვითარების რისკი დაბალი აქვთ (71, 118, 31). მნიშვნელოვანი ზრდა ქალთა კორონარული სიკვდილობისა დაახლოებით 50 წლის ირგვლივ ხდება, როდესაც მენოპაუზა იწყება (224). ამ ფაქტმა წარმოშვა ჰიპოთეზა, რომ მენოპაუზის დროს სქესობრივი ჰორმონების დაქვეითება იყო კარდიოვასკულარული რისკების გაზრდის მიზეზი (80). თუმცა, დემოგრაფიული სტატისტიკური მონაცემების ანალიზის შედეგებით ვერ დასტურდება ზემოთ აღნიშნული ჰიპოთეზა (38). არსებობს ზოგადი მოსაზრება, რომ გულის იშემიური დაავადების მქონე ქალებს უფრო ნაკლებ ეფექტური მკურნალობა უტარდებათ კაცებთან შედარებით. თუმცა, მხოლოდ რამდენიმე კვლევა ითვალისწინებდა იმ ფაქტს, რომ ამ დაავადების დიაგნოსტიკებისას, ქალები კაცებთან შედარებით 7 წლით ასაკოვანი იყვნენ და რამდენიმე კომორბიდული

დაავადება აღენიშნებოდათ. ამიტომ აუცილებელი იყო წლოვანება-კორექტირებული კოეფიციენტების მიდგომის გამოყენება, რაც დემონსტრირებული იყო Heller-ის და თანაავტორების მიერ (93). ამ კვლევაში წლოვანებით სტანდარტიზირებული სიკვდილიანობის კოეფიციენტები ქალებს და კაცებს შორის მნიშვნელოვნად განსხვავებული არ იყო. მიოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზაციისას, ქალები კაცებთან შედარებით უფრო ასაკოვანები იყვნენ და ტკივილი გულმკერდის არეში უფრო ნაკლებად აღენიშნებოდათ (43). თუმცა, ერთი დამავე ასაკის ჯგუფში, ქალების სიკვდილიანობის კოეფიციენტი, კაცებთან შედარებით უფრო მაღალი იყო (43). მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ ქალების პროგნოზი, კაცებთან შედარებით უფრო ცუდი იყო: 117913 პაციენტზე ექვს წლიანმა დაკვირვებამ გამოავლინა, რომ ქალები უფრო ნაკლებად აღწევდნენ არტერიული წნევისა და ლიპიდების სამიზნე მაჩვენებლებს (196).

კაცისა და ქალის ლიპიდური პროფილი, ასაკის სხვადასხვა ეტაპზე განსვავებულია. კაცებში 35–დან 50 წლამდე იზრდება საერთო ქოლესტეროლის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონე. იმავე ასაკის პრემენოპაუზურ ქალებში კი LDL-C დონე არ იცვლება და HDL-C მაჩვენებელიც უფრო მაღალია კაცებთან შედარებით (126). თუმცა, ტრიგლიცერიდებისა და ლიპოპროტეინ (a)-ს მაღალი დონე უფრო მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია ქალებში, კაცებთან შედარებით (156).

ზემოთ აღნიშნული, სქესთან დაკავშირებული სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვიდან ჩანს, რომ მნიშვნელოვანი განსხვავება ქალსა და კაცს შორის კარდიოვასკულარულ დაავადებების რისკთან და ინციდენტთან მიმართებაში, შესაძლოა განპირობებული ყოფილიყო პლაზმაში HDL-C, LDL-C და ტრიგლიცერიდების მაჩვენებლების გენდერული არაერთგვაროვნებით. თუმცა, ძირითადი სამიზნე ქალშიც და კაცშიც არის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლი (LDL-C). მაგრამ კაცებთან შედარებით ნაკლები ქალი აღწევდა დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის სამიზნე მაჩვენებელს. თანამედროვე კლინიკური კვლევების მონაცემებით ინტენსიური ლიპიდ-დამაქვეითებელი თერაპია, ისევე ნაჩვენებია ქალებში, როგორც კაცებში.

## **1.8. კვლევები სტატინების უსაფრთხოების უსაფრთხოების შესახებ.**

ფართო მაშტაბის კვლევებში გამოვლენილი სტატინებით გამოწვეული არასასურველი მედიკამენტოზური რეაქციები, ერთმანეთისგან მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდნენ ერთი პროცენტიდან სამოცდაოთხ პროცენტამდე (ცხრილი 1) (5, 235, 91, 213, 45, 60, 134, 29, 123, 124, 143, 170, 198, 63, 64, 218)

### **1.8.1. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის ზეგავლენა ღვიძლზე**

სტატინების გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე შესწავლილი არის ასპარტატამინოტრანსფერაზას (ასტ) და ალანინამინოტრანსფერაზას (ალტ) მატება (76, 262). დიდი ფართო მაშტაბის კვლევებიდან მიღებული მონაცემების გაანალიზებით გამოვლინდა, რომ მათი მატება სტატინების დოზა-დამოკიდებულ, კლასობრივ ეფექტს წარმოადგენს; აგრეთვე არ აღინიშნებოდა სტატინების დაბალი დოზით მკურნალობისას, ბილირუბინის, ტუტე ფოსფატაზას და გამა-გლუტამილტრანსფერაზას მატებაც (9, 76). მაგალითად, სტატინების მაღალი დოზით მიღებისას ალტ, ასტ მატება 1000 პაციენტიდან 20-30 ავადმყოფში, ხოლო დაბალი დოზით მკურნალობისას 1000 ავადმყოფიდან 1-2 პაციენტში აღინიშნებოდა (34, 76, 153). 2012 წელს FDA-ის ექსპერტებმა სტატინებით მკურნალობისას ტრანსამინაზების კონტროლის ჩვენება შეცვალეს: დღესდღეისობით მათი კონტროლი ხორციელდება მკურნალობის დასაწყისში, ხოლო შემდგომ კლინიკური ჩვენებების მიხედვით (სტატინებით მკურნალობის განმავლობაში პერიოდული კონტროლის ნაცვლად) (FDA, 2012)(65).

### **1.8.2. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის ზეგავლენა შაქრიანი დიაბეტის განვითარებაზე**

კვლევა JUPITER (Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) მონაცემებიდან ნათლად ჩანს როზუვასტატინის მიღებისას, პლაცებოსთან შედარებით, შაქრიანი დიაბეტის განვითარების სიხშირემ მოიმატა პაციენტებში, ვისაც LDL-C-ს დონე ნაკლები იყო 30 მგ/დლ-ზე. (270 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში, შედარებით პლაცებოს 216 პაციენტთან,  $p = 0.01$ ) (198, 24, 187, 188, 263). ამ დროიდან აღიძრა ინტერსი სტატინებით მკურნალობასა და შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას შორის შესაძლო ურთიერთკავშირის შესახებ.

ცხრილი 1: სტატინების მონაწილეობით ჩატარებული ფართო მაშტაბიანი კვლევები და მათში გამოვლენილი გვერდითი ეფექტების სიხშირე

აკრონიმი, წელი	პაციენტების რაოდენობა	სტატინი, დოზა (მგ/დღეში)	პლაცებო	პროფილაქტიკა	გვერდითი ეფექტები %, სტატინ ინდუცირებული მიოპათია %
4S, 1994	4444	სიმვა, 10-40	ღიას	მეორადი	6; 0.3
WOSCOPS, 1994	6595	პრავა, 40	ღიას	პირველადი	8.4; 3.6
CARE, 1996	4159	პრავა, 40	ღიას	მეორადი	2.2; 0.6
LIPID, 1998	9014	პრავა, 40	ღიას	მეორადი	3.7; 0.2
MIRACL, 2001	3086	ატორვა, 80	ღიას	მეორადი	<1; 0
MRC/HPS, 2002	20536	სიმვა, 40	ღიას	მეორადი	10.1; 0.3
ASCOT-LLA, 2003	10305	ატორვა, 10	ღიას	პირველადი	არ არის მოცემული; 0.0002
CARDS, 2004	2838	ატორვა, 10	ღიას	პირველადი	9; 4.3
SPARCL, 2003	4731	ატორვა, 80	ღიას	მეორადი	17.5; 6.0
ASTEROID, 2006	507	როზუვა, 40	არა	მეორადი	12.2; 3.7
CORONA, 2007	5011	როზუვა, 10	ღიას	მეორადი	64.7; 8.9
GISSI-HF, 2008	4574	როზუვა, 10	ღიას	მეორადი	4.5; 1
JUPITER, 2008	17802	როზუვა, 20	ღიას	პირველადი	15.2; 16
SEARCH, 2008	12064	სიმვა, 80-20	ღიას	მეორადი	1.6 - 80 მგ 0.1 - 20 მგ

13 ფართო მაშტაბის, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევის შესწავლისას 91140 ავადმყოფის მონაწილეობით, გამოვლინდა რომ სტატინებით მიღებისას 4 წლის განმავლობაში, პლაცებოსთან შედარებით, შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი იყო 9% (შანსების ფარდობა 1.09; 95% სარწმუნოების

ინტერვალი 1.02 – 1.17) (208). სხვადასხვა მეტა-ანალიზის მონაცემებს შორის არსებობს რიგი განსხვავებები; თუმცა მკვლევარების უმეტესობა თვლის, რომ შაქრიანი დიაბეტის განვითარება სტატინების კლასობრივ ეფექტს წარმოადგენს (207, 208). რეგრესიული მეტა-ანალიზის მიხედვით, მოხუცებულებში სტატინ-ასოცირებული დიაბეტის განვითარების რისკი ყველაზე მაღალია; ამავე დროს, პაციენტების საწყის სხეულის მასის ინდექსს, ან სისხლში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონესა და შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკს შორის, ურთიერთკავშირი არ გამოვლინდა (207, 208). მიუხედავად ამისა, შაქრიანი დიაბეტის დროს სტატინების მიღების სარგებელი ლიტერატურაში არაერთხელ იქნა აღწერილი (122). ამგვარად, სტატინების დადებითი გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემასთან მიმართებაში, მნიშვნელოვნად აღემატება მათ მიერ შაქრიანი დიაბეტის განვითარების სიხშირის რისკს.

### **1.8.3. სტატინები და ჰემორაგიული ინსულტი**

ფართო მაშტაბის კვლევების შედეგების მონაცემებიდან ჩანს, რომ სტატინებით თერაპია ასოცირებულია პირველადი და განმეორებითი იშემიური ინსულტის განვითარების სიხშირის სარწმუნო შემცირებასთან, მათი ჰიპოლიპიდემიური და პლეიოტროპული ეფექტების გამო (7, 11, 12, 23, 213, 60). თუმცა, არსებობს უარყოფითი კავშირი სისხლში ქოლესტეროლის დონესა და ჰემორაგიული ინსულტის განვითარების სიხშირეს შორის (171). რიგი კოჰორტული კვლევების მონაცემებიდან გამოვლინდა სტატინებით თერაპიისას ჰემორაგიული ინსულტის შედარებითი რისკის 19%-ით ზრდა (11, 12). კვლევა SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) მონაცემების შესწავლისას გამოვლინდა, რომ 80 მგ ატორვასტატინის 4.9 წლის განმავლობაში მიღების შემდეგ, პლაცებოსთან შედარებით, ჰემორაგიული ინსულტის განვითარების რისკი სარწმუნოდ გაიზარდა (2.3% შედარებით 1.4%;  $p = 0.002$ ); ამავე დროს, ატორვასტატინის ნამკურნალები პაციენტების ჯგუფში ფატალური და არა-ფატალური ინფარქტის რისკი კი 16%-ით შემცირდა (5). სხვა 23 რანდომიზირებული კვლევის მეტა-ანალიზმა (130443 პაციენტი) კი დაადასტურა Hackam D.G. (85, 86) მიერ 2011 წელს მიღებული შედეგები, სადაც სტატინების მიერ თავის ტვინში სისხლჩაქცევის რისკის დამაჯერებელი ზრდა არ გამოვლინდა (შემთხვევების აწონილი სიხშირე სტატინების ჯგუფში იყო 0.4%, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში კი – 0.36 %; შედარებითი რისკი გაიზარდა 10%-ით, 95% სარწმუნოების ინტერვალი 14 – 41) (7). ამრიგად, სტატინების მაღალი

დოზებით დანიშვნამდე, აუცილებელია არტერიული წნევის სტაბილიზირება; აგრეთვე ჰემორაგიული ინსულტის ანამნეზის მქონე პაციენტებში საჭიროა რისკის და სარგებელის განსაზღვრა.

#### **1.8.4. სტატინები და კოგნიტიური დარღვევები**

სტატინების მონაწილეობით მიმდინარე ფართო მაშტაბის კვლევებში კოგნიციური დარღვევების შესახებ მონაცემები არ დაფიქსირებულა. მაგრამ ამ ჰიპოთეზის პრეპარატების ფართო გავრცელების გამო, გამოჩნდა სამეცნიერო სტატიები, სტატინებით მკურნალობის დროს ამ დარღვევების განვითარების შესახებ (229, 1, 20, 77). მეორე მხრივ კი, ჩატარებულ იქნა კვლევები სტატინების სარგებლიანობის შესახებ კოგნიტიურ ფუნქციებთან მიმართებაში (128, 160, 239, 217), მაგრამ ამ კვლევების ანალიზის შედეგად ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები დაფიქსირდა. ჩატარდა MEDLINE (1950 – ნომბერი, 2011), EMBASE (1980 - ნომბერი, 2011) და Cochrane Library (1960 - ნომბერი, 2011) მასალების მიმოხილვა. დადასტურდა, რომ ეს იშვიათი გვერდითი ეფექტი დამახასიათებელია ძირითადად ლიპოფილური სტატინებისათვის და ამ პრობლემის მოგვარება ხდება ჰიდროფილური სტატინის მიღებაზე გადასვლით (201). FDA - ს ექსპერტებმა გამოაქვეყნეს რანდომიზირებული და ობსერვაციული კვლევებიდან იმ შეტყობინებების ანალიზი, რომლებიც სტატინების კოგნიტიურ ფუნქციაზე ზეგავლენას ეხებოდა. ანალიზით გამოვლინდა, რომ ამ ფუნქციის დარღვევა, უპირატესად 50 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში, აღწერილი იყო ამნეზიის სახით, რომელიც პრეპარატის მოხსნის შემდეგ უკუშექცევადი იყო. სტატინების მიღების ხანგძლივობა ვარირებდა ერთი დღიდან რამოდენიმე წლამდე. არცერთი შემთხვევა დემენციასთან, ან ალცჰეიმერის დაავადებასთან არ იყო დაკავშირებული. ანალიზმა ვერ გამოავლინა კავშირი ამ გვერდით ეფექტსა და რომელიმე განსაზღვრულ სტატინს, ავადმყოფის ასაკს, მედიკამენტის დოზასა და თანმხლებ თერაპიას შორის. FDA - ს ექსპერტების მიერ რანდომიზირებული და ობსერვაციული კვლევების მონაცემების ანალიზმა, სტატინების მიღებასა და კოგნიტიურ დარღვევებს შორის დამაჯერებელი ურთიერთკავშირი ვერ დაადგინა (FDA, 2012)(65).

### **1.8.5. სტატინებით ფარმაკოთერაპიის გავლენა აეთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებაზე**

სტატინები, აინჰიბირებენ რა HMG-CoA-reductase-ს, ქოლესტერინის წინამორბედის, მევალონატის წარმოქმნას ამცირებენ. მევალონის მუცა აგრეთვე წარმოადგენს იზოპრენოიდების (ფარნეზილის პიროფოსფატი და ჰერანილის პიროფოსფატი) სინთეზის შუალედურ პროდუქტს, რომლებიც RAS და RHO ონკოგენების პრენილირებას ახდენენ (79). ამიტომ სტატინები განიხილებიან, როგორც მედიკამენტები შესაძლო ანტინეოპლასტიური თვისებებით. ორი რანდომიზირებული კვლევის მონაცემების ანალიზით, გამოვლინდა სტატინების მიღების ფონზე კოლორექტალური კიბოს განვითარების რისკის 12% და 13% - ით შემცირება (206, 55).

### **1.8.6. სტატინ – ინდუცირებული მიოპათია**

სტატინ – ინდუცირებული მიოპათია ამ კლასის პრეპარატების ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან გართულებას წარმოადგენს. 2001 წელს, რაბდომიოლოზის განვითარების მაღალი სიხშირის გამო პერივასტატინი მოხსნილ იქნა ბაზრიდან და მისი მიღება აკრძალულ იქნა (179).

**სტატინ – ინდუცირებული მიოპათიის განსაზღვრება.** ჩვენ დროს არ არსებობს სტატინ – ინდუცირებული მიოპათიის ერთიანი ტერმინოლოგია. ამერიკის ლიპიდური ასოციაციის (National Lipid Association, NLA ) (153) ექსპერტების განსაზღვრების მიხედვით მიოპათია წარმოადგენს კუნთოვან ტკივილს/სისუსტეს, კუნთების კრუნჩხვას, რომელსაც თან ახლავს საერთო კრეატინფოსფოკინაზის ნორმის ზედა ზღვრიდან > 10-ჯერ მომატება; რაბდომიოლოზი კი ხასიათდება კრეატინფოსფოკინაზის ნორმის ზედა ზღვრიდან > 10-ჯერ მომატებით და შრატში კრეატინინის დონის აწევით (153). FDA – ს ექსპერტების განმარტებით მიოპათიას თან ახლავს საერთო კრეატინფოსფოკინაზის ნორმის ზედა ზღვრიდან > 10-ჯერ მომატება, ხოლო რაბდომიოლოზს - კრეატინფოსფოკინაზის ნორმის ზედა ზღვრიდან > 50-ჯერ მატება და პოლიორგანული უკმარისობის სიმპტომები (214). არც FDA-ს და არც NLA-ს ექსპერტები არ გვაძლევს მიოზიტის და მიალგიის განსაზღვრებას. ACC/AHA/NHLBI-ის ექსპერტების განსაზღვრებით, მიოპათია არის ზოგადი ტერმინი და კუნთების ნებისმიერი დაავადების შემთხვევაში შეიძლება გამოვიყენოთ; მიალგია არის კუნთოვანი ტკივილი ან სისუსტე, საერთო კრეატინფოსფოკინაზის მომატების გარეშე; მიოზიტი



ხასიათდება კუნთოვანი სიმპტომებით და კრეატინფოსფოკინაზის მომატებით; რაბდომიოლიზის დროს კი კრეატინფოსფოკინაზის ნორმის ზედა ზღვრიდან  $> 10$ -ჯერ მომატება, შრატში კრეატინინის დონის აწევა, შარდის ყავისფრად შეფერვა და შარდში მიოგლობინის დაგროვება ხდება (183). რიგი ავტორების მიერ აღნიშნული განსაზღვრებში დამატებები იქნა შეტანილი. მაგალითად, რაბდომიოლიზის დიაგნოსტიკისთვის თირკმელების დისფუნქცია აღარ არის აუცილებელი კრიტერიუმი, რადგან ის არ კორელირებს კუნთოვანი ქსოვილის დაზიანების ხარისხთან (66, 140).

**სტატინ** – ინდუცირებული მიოპათიის ეპიდემიოლოგია. 2013 წლის ივნისის თვეში გამოქვეყნდა რეტროსპექტიული კოჰორტული კვლევის შედეგები, რომელიც მოიცავდა 46 ათას პაციენტს. სტატინებით თერაპია დაკავშირებული იყო კუნთის ნებისმიერი ტიპის დაზიანების რისკის 19%-ით მომატებასთან ( $P < 0.001$ ) (149). უნდა აღინიშნოს, რომ სტატინ – ინდუცირებული მიოპათიის სისშირე ფართო მაშტაბის რანდომიზირებულ კვლევებში უფრო ნაკლებია, ვიდრე ობსერვაციულ კვლევებში: 0.1% - დან 16% - მდე სტატინების ჯგუფებში პლაცებოსთან შედარებით (ცხრილი 1). ამის მიზეზი უნდა იყოს რანდომიზირებულ კვლევებში მკაცრი ჩართვის კრიტერიუმების არსებობა. დაახლოებით ავადმყოფების 30% ვარდებოდა ხოლმე კვლევიდან რანდომიზაციის წინა ეტაპზე (47, 131). მეორე მნიშვნელოვანი მიზეზი არის ამ კვლევების დანიშნულება - წამლის ეფექტურობის და არა მათი გვერდითი ეფექტების (განსაკუთრებით კუნთების ტკივილი და სისუსტე) შესწავლა. მკვლევარების ყურადღება უფრო მიმართული იყო რაბდომიოლიზისკენ, ვიდრე მიაღვიებისაკენ (66). მესამე მიზეზი არის ამ კვლევებში ჩართული მრავალი პაციენტის კვლევაში მონაწილეობის მცირე ხანგრძლივობა იშვიათი გვერდითი ეფექტების გამოსავლენად (36).

მიუხედავად ჩართვის მკაცრი კრიტერიუმებისა, რიგ პაციენტებს უწყვეტდნენ სტატინების მიღებას. მაგალითად, TNT (Treat to New Targets) კვლევაში ავადმყოფების 5%-ს, რომლებიც ატორვასტატინის, როგორც დაბალი ისე მაღალ, დოზებს ღებულობდნენ, ჰქონდათ მიოტოქსიური სიმპტომები, მიუხედავად იმისა, რომ კვლევაში ჩართული პაციენტების 35%, ღია, მოსამზადებელ ეტაპზე გარიცხულ იქნა ექსპერიმენტიდან (131). გარდა ამისა, პრაქტიკოსი ექიმები და თვით პაციენტებიც, ხშირად სათანადოდ არ აფასებენ ისეთ სიმპტომებს,

როგორც არის ადვილად დაღლა, სისუსტის ინტენსივობის მატება, ქოშინი. ისინი ამ ჩივილებს, სტატინების მიოტოქსიურობის შესაძლო გამოვლინებასთან არ აკავშირებდნენ.

ობსერვაციული კვლევებში, ჩართვის ნაკლებად მკაცრი კრიტერიუმებით, კუნთოვანი ქსოვილის დაზიანების უფრო მეტი სიხშირით გამოვლინება ხდებოდა: 9% - დან 25% - მდე სტატინების ჯგუფებში პლაცებოსთან შედარებით (119). დღესდღეობით, PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions) კვლევა წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე მსხვილ ობსერვაციულ დაკვირვებას, რომელიც პოპულაციიდან შემთხვევითი არჩევის მეთოდით, შეისწავლიდა პაციენტებში კუნთოვან სიმპტომებს. კვლევაში მონაწილეობდა 7924 ავადმყოფი, რომლებიც ღებულობდნენ 40 – 80 მგ ატორვასტატინს, 80 მგ ფლუვასტატინს, 40 მგ პრავასტატინს და 40 – 80 მგ სიმვასტატინს. პაციენტების 10.5 %-ს აღენიშნათ კუნთოვანი სიმპტომები (35). ამერიკაში მოზრდილი მოსახლეობის 33 მილიონი ღებულობს სტატინებს. აქიდან შვიდ მილიონ ავადმყოფს ჰქონდა კუნთოვანი ტკივილი, რომელიც 25%-ში სტატინების მიღებით იყო პროვოცირებული (222).

**სტატინის ზემოქმედება კუნთოვან ქსოვილზე.** სტატინების ეფექტურობას აქვს დოზა-დამოკიდებული ხასიათი, რომელიც ემორჩილება ე.წ. “შვიდიანის წესს”: სტატინების დოზის გაორმაგება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის დონის 7%-ით დაქვეითებას იწვევს (200). თუმცა მიოტოქსიურობა და ეფექტურობა სხვასხვა სტატინური მედიკამენტისთვის ერთნაირი არ არის. ფართო-მაშტაბიანი კვლევებიდან ჩანს, რომ სტატინების მიოტოქსიურობასაც დოზა-დამოკიდებული ხასიათი აქვს, მაგრამ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის დონის დაქვეითებასთან კორელაციაში არ იმყოფება (32).

PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions) კვლევაში იყო კუნთოვანი სიმპტომების შემდეგი სიხშირე:

- ფლუვასტატინი XL 40 მგ – 5.1%
- პრავასტატინი 40 მგ – 10.9%
- ატორვასტატინი 40-80 მგ – 14.9%
- სიმვასტატინი 40-80 მგ – 18.2% (35)

სხვა კვლევებმის მონაცემებიდანაც გამოვლინდა, რომ ფლუვასტატინი ყველაზე იშვიათად იწვევდა მიოპათიას: 55 (1.6%) პაციენტში 3339 ავადმყოფიდან (236).

აგრეთვე ვარაუდობენ, რომ ჰიდროფილური როზუვასტატინი უფრო ნაკლები სისშირით გამოიწვევს კუნთოვანი ქსოვილის დაზიანებას და შესაძლებელი იქნებოდა მისი დანიშვნა იმ პაციენტებში, რომლებიც ვერ იტანენ სხვა სტატინებს (14).

SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 12064 ავადმყოფი, მიოპათიის სიმპტომები სარწმუნოდ მეტი სისშირით აღენიშნათ 80 მგ სიმვასტატინის ჯგუფის პაციენტებს, 20 მგ სიმვასტატინის ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით (98 ავადმყოფი 80 მგ სიმვასტატინის ჯგუფში, 8 ავადმყოფი 20 მგ სიმვასტატინის ჯგუფში;  $P < 0.05$ ) (SEARCH Collaborative Group, 2008). ამიტომ, FDA – ის ექსპერტებმა 2011 წელს შეზღუდეს 80 მგ სიმვასტატინის დანიშვნის არეალი (64).

**მიოპათიის განვითარების მექანიზმები და ძირითადი რისკ-ფაქტორები.** დღესდღეობით, კუნთოვანი ქსოვილის სტატინ-ასოცირებული დაზიანების მიზეზების და მექანიზმების ახსნის ერთიანი თეორია არ არსებობს. მიოტოქსიურობის მიზეზები ახნილ იყო ქოლესტერინის, იზოპრენოიდების და კოენზიმ Q-10-ის დეფიციტით, რომელთა სინთეზის შუალედურ პროდუქტსაც მევალონის მუავა წარმოადგენდა. სტატინები მევალონის მუავის პროდუქციის შემცირებას იწვევენ HMG-CoA-reductase-ს ინჰიბირებით. უჯრედშიდა ქოლესტერინის დეფიციტი იწვევს არასტაბილურ უჯრედულ მემბრანას; იზოპრენოიდების დეფიციტი – უჯრედშიგა სიგნალების გადაცემების დარღვევას; კოენზიმ Q-10-ის დეფიციტი კი – მიტოქონდრიის სუნთქვითი ფუნქციის დარღვევას (247, 248, 47, 151).

რიგ ფაქტორებს, რომლებიც მედიკამენტების ფარმაკოკინეტიკის ცვლილებებს განაპირობებენ, შეუძლიათ მეტაბოლური პროცესების შენელება და სტატინების გვერდითი ეფექტების განვითარება. ამიტომ მრავალი სტატია ( 100, 116, 167, 98, 69) იყო მიძღვნილი სტატინების პლაზმური კონცენტრაციის მატების კვაძოვანი პროცესებისადმი, რომელთა მექანიზმებიც შემდეგია:

- სიმვასტატინის ღვიძლისმიერი შებოჭვის (ორგანული ანიონების ტრანსპორტერით 1B1 [OATP1B1]) და ღვიძლში პირველად გავლის მეტაბოლიზმის ინჰიბირება (ციტოხრომ P-450-ის იზოფერმენტი 3A4-ს საშუალებით [CYP3A4]);

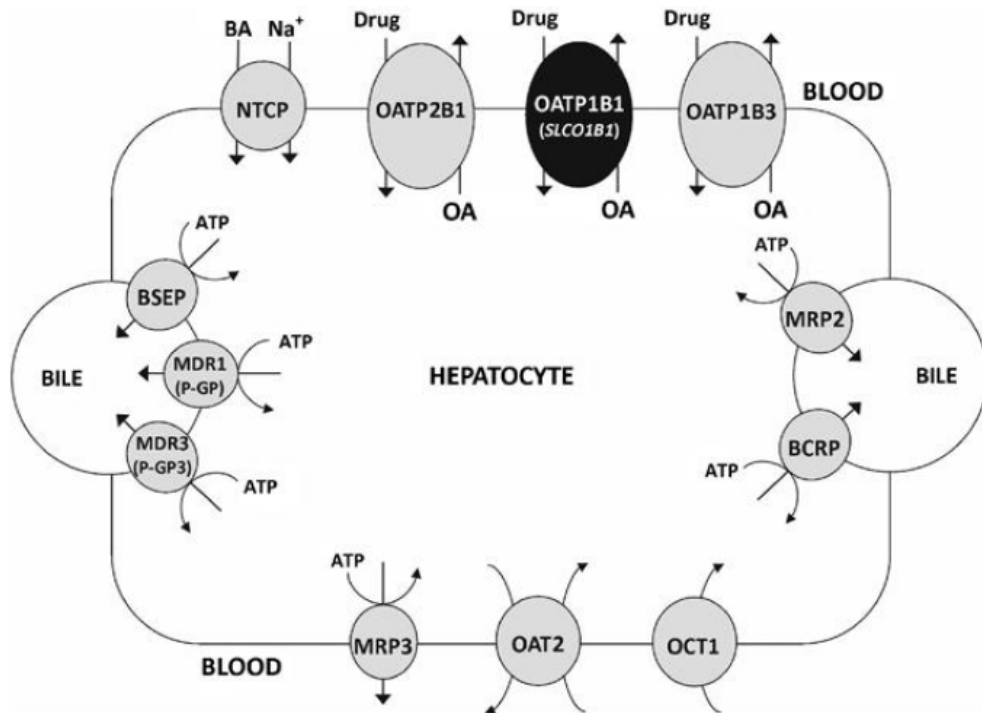
- ატორვასტატინის ღვიძლისმიერი შებოჭვის (ორგანული ანიონების ტრანსპორტერით 1B1 [OATP1B1], ღვიძლში პირველად გავლის მეტაბოლიზმის (ციტოქრომ P-450-ის იზოფერმენტი 3A4-ს საშუალებით [CYP3A4]) ინჰიბირება და ნაწლავში შეწოვის პროცესის გაზრდა (breast cancer resistance protein [BCRP] – ის საშუალებით);
- ფლუვასტატინის ნაწლავში შეწოვის პროცესის მატება (breast cancer resistance protein [BCRP] – ის საშუალებით) და ღვიძლში მეტაბოლიზმის ინჰიბირება (CYP2C9-ის საშუალებით);
- პიტავასტატინის ღვიძლისმიერი შებოჭვის (ორგანული ანიონების ტრანსპორტერით 1B1 [OATP1B1]) ინჰიბირება;
- პრავასტატინის ღვიძლისმიერი შებოჭვის (OATP1B1-ის საშუალებით) ინჰიბირება, რენალური ელიმინაციის (ორგანული ანიონ 3 ტრანსპორტერის [OAT3] საშუალებით) ინჰიბირება და ნაწლავში შეწოვის პროცესის ზრდა (სავარაუდოდ multiple resistance protein [MRP] 2-ის საშუალებით);
- როზუვასტატინის ღვიძლისმიერი შებოჭვის (OATP1B1-ის და OATP1B3-ის საშუალებით) ინჰიბირება, რენალური ელიმინაციის (OAT3-ის საშუალებით) ინჰიბირება და ნაწლავში შეწოვის პროცესის გაძლიერება (BCRP – ის საშუალებით) (სურათი 10).

ლოვასტატინი, სიმვასტატინი, ატორვასტატინი ციტოქრომ P-450-ის იზოფერმენტ 3A4-ით მეტაბოლიზირდებიან. შესაბამისად, პრეპარატები, რომლებიც აინჰიბირებენ ამ იზოფერმენტს, იწვევენ სტატინების კონცენტრაციის მატებას და ზრდიან მიოპათიის განვითარების რისკს. ამ მედიკამენტებს მიეკუთვნებიან პროტეაზას ინჰიბიტორები, ციკლოსპორინი, სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატები, ამიოდარონი, მაკროლიდები, ფიბრატები, ვარფარინი და კალციუმის არხების ბლოკატორები (164, 193, 256).

პაციენტის მხრიდან სტატინ-ინდუცირებული მიოპათიის განვითარების რისკ-ფაქტორებია: მოხუცებულთა ასაკი, ქალთა სქესი, დაბალი სხეულის მასის ინდექსი, მულტისისტემური დაავადებები, ჰიპოთირეოზი, ალკოჰოლიზმი, დღეში ერთ ლიტრზე მეტი გრეიფურტის წვენის მიღება, დიდი ოპერაციული ჩარევები, ჭარბი ფიზიკური დატვირთვა, ანამნეზში სხვა ჰიპოლიპიდემიური მედიკამენტების მიღებისას მიოპათიის განვითარება, საერთო კრეატინფოსფოკინაზის დონის

მატება, უცნობი ეტიოლოგიის კრუნხსებები ანამნეზში. ფარმაკოლოგიურად განპირობებული რისკ-ფაქტორებია: სტატინების მაღალი დოზებით მკურნალობა, სტატინებისა და ციტოქრომ P-450-ის იზოფერმენტ 3A4-ის ინჰიბიტორების ერთდროული მიღება (183, 64, 66).

სურათი 10. ჰეპატოციტების ტრანსპორტერები, რომლებიც ნაღვლის მუკავების, ორგანული ანიონების და მედიკამენტების მეტაბოლიზმში მონაწილეობენ (202).



**შენიშვნა:** ATP – ადენოზინტრიფოსფატი; BA – ნაღვლის მუკავები; BCRP – სარძევე ჯირკვლის კიბოსადმი რეზისტენტული პროტეინი; BSEP – ნაღვლმუკავა მარილების ტრანსპორტერი; MDR - multiple drug resistance MRP – მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობის ცილა; NTCP – ნატრიუმის/ტაუროხოლატის კოტრანსპორტერი; OA – ორგანული ანიონი; OAT, OATP – ორგანული ანიონების ტრანსპორტერები; OCT – ორგანული კათიონების ტრანსპორტერები; P-GP – P-გლიკოპროტეინი.

## 19. კომბინირებული ჰიპოლიპიდემიური მკურნალობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს

მიუხედავად მწვავე კორონარული სინდრომის დროს სტატინებით ინტენსიური მკურნალობის ადრეული დაწყების ეფექტურობისა, რეზიდუალური რისკების უმეტესობა მაინც პერსისტირებდა ასეთ პაციენტებში. მაგალითად, PROVE IT კვლევაში პაციენტების უმეტესობას უტარდებოდათ პერკუტანული კორონარული ინტერვენცია ინდექს-ევენტების დროს და ყველა ავადმყოფს ეძლეოდა თანამედროვე, მტკიცებულებით მედიცინაზე დაფუძნებული მედიკამენტები; მაგრამ, 80 მგ ატორვასტატინის ჯგუფის პაციენტებში, სიკვდილის, რეინფარქტის, ინსულტის, მორეციდივე არასტაბილური სტენოკარდიის და მოულოდნელი კორონარული რევასკულარიზაციის 2-წლიანი ინციდენსი იყო 22.4 %. ამგვარად, მყარი საფუძვლები არსებობდა მკურნალობის დამატებითი სტრატეგიის განვითარებისთვის. ერთ-ერთ ასეთ მიდგომას წარმოადგენდა სტატინებით მკურნალობის ფონზე ქოლესტეროლის აბსორბციის ინჰიბიტორის დამატება. ეზეტიმიბი მოქმედებს *Niemann–Pick C1–like 1 (NPC1L1)* პროტეინზე, ამცირებს რა წვრილი ნაწლავიდან ქოლესტეროლის აბსორბციას და ამიტომ ღვიძლს ქოლესტეროლის ნაკლები რაოდენობა მიეწოდება; ამგვარად, ღვიძლის მიერ ქოლესტეროლის სინთეზი კლებულობს და სისხლიდან ქოლესტეროლის კლირენსი იზრდება. ამ მედიკამენტის ნახევრად დაშლის პერიოდია 22 საათი და იგი არ მეტაბოლიზდება ღვიძლის CYP სისტემის მიერ. ეზეტიმიბის რეკომენდირებული დღიური დოზაა 10 მგ დღეში, რომელიც შეგვიძლია მივიღოთ საკვებთან ერთად ან მის გარეშე. მისი მიღება შეიძლება სტატინთან ერთდროულად. მხოლოდ ეზეტიმიბის ფიქსირებული დოზის მიღება იწვევს საერთო ქოლესტეროლის 12%-ით შემცირებას და LDL-C 18%-ით შემცირებას; აგრეთვე - ტრიგლიცერიდების ზომიერ შემცირებას, ხოლო HDL-C ზომიერმატებას. კომბინირებული თერაპიისას, სტატინების და ეზეტიმიბის ეფექტები ლიპიდებზე, ადიტიურია. მაგალითად, 10 - 40 მგ პრავასტატინთან, 10 მგ ეზეტიმიბის, კომბინირებული მიღებისას, LDL-C 34-41%-ით შემცირდა, ტრიგლიცერიდების 21-23%-ით შემცირდა, ხოლო HDL-C 7.8-8.4%-ით გაიზარდა ჯამურ პრავასტატინთან შედარებით ( $p<0.01$ ) (155). ყველა ზემოთ თქმული მონაცემების გაანალიზების შემდეგ, მკვლევარებმა 2005 წელს დაიწყეს IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) კვლევა, სადაც მიმდინარეობდა, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს,

სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციის და სიმვასტატინის მონოთერაპიის შედარებით ეფექტურობის განსაზღვრა კარდიოვასკულარულ სიკვდილიანობასთან, არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტისა და არაფატალური ინსულტის განვითარების რისკთან მიმართებაში. ამ კვლევის მიზანი იყო პასუხი გასცემოდა ფუნდამენტალურ კითხვას – ეზეტიმიბით განპირობებული LDL-C ინკრემენტული რედუქცია, გარდაიქმნებოდა თუ არა კლინიკურ სარგებელად. კვლევაში მონაწილეობდა 39 ქვეყნიდან 18,000-ზე მეტი, მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტი. მოხდა პაციენტების რანდომიზაცია ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში. ძირითად ჯგუფში ავადმყოფები ღებულობდნენ 40 მგ სიმვასტატინისა და 10 მგ ეზეტიმიბის კომბინაციას, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში – მხოლოდ 40 მგ სიმვასტატინს. დაკვირვება უნდა გაგრძელებულიყო არა უმცირეს 2.5 წლისა, ან 5250 კლინიკური შემთხვევის დადგომამდე. დაკვირვების პერიოდის მედიანამ შეადგინა 7 წელი. ამ დროის განმავლობაში, ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით, პირველადი კომბინირებული საბოლოო წერტილის (კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, არასტაბილური სტენოკარდიის [რომელიც მოითხოვს განმეორებით ჰოსპიტალიზაციას], ურგენტული რევასკულარიზაციის [რანდომიზაციიდან არა ნაკლებ 30 დღის შემდეგ] და ინსულტის კომბინაცია) სიხშირის შემცირება მოხდა. 7 წლის განმავლობაში აბსოლუტური რისკი შემცირდა 2%-ით ( $P=0.016$ ) (26). ესე იგი, სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის ჯგუფში პირველადი საბოლოო წერტილი განუვითარდათ პაციენტების 32.7%-ს, ხოლო მხოლოდ სიმვასტატინის ჯგუფში – ავადმყოფების 34.7%-ს (ცხრილი 2).

ჩვენი კვლევის დაწყებისას IMROVE-IT ექსპერიმენტის შედეგები ჯერ არ იყო ცნობილი და ამიტომ ჩვენი აზრით საინტერესო იქნებოდა, დაახლოებით იგივე დიზაინის კვლევის ჩატარება უფრო მაღალი ინტენსივობის სტატინის (ატორვასტატინის) და ეზეტიმიბის მონაწილეობით, სადაც შესაძლებელი იქნებოდა მათი კომბინაციური თერაპიის ეფექტურობის დადგენა მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ ფაზაში (პირველი 4 თვე) ატორვასტატინის მონოთერაპიასთან შედარებით. 2011 წელს, როდესაც დავიწყეთ პაციენტების ჩართვა, ჩვენი დიზაინის მსგავსი ექსპერიმენტი, სადაც ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების საბოლოო გაერთიანებული კლინიკური წერტილების და სიცოცხლის ხანგრძლივობის მრუდების შედარება იქნებოდა

განხორციელებული, მსოფლიოში არ იყო ჩატარებული; ამასთანავე, ჯერ კიდევ არ იყო გაიდლაინების მიხედვით მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, მაღალი ინტენსივობის სტატინების მანდატორული დანიშვნა აუცილებელი; ამიტომ ჩვენ, კვლევის დასაწყისში ვიყენებდით საშუალო აქტივობის 20 მგ ატორვასტატინს. ჩვენი კვლევის ჰიპოთეზის მიხედვით, ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაცია მწვავე კორონარული სინდრომის ადრეულ ფაზაში (პირველი 4 თვე) უზრუნველყოფს მნიშვნელოვან ინკრიმენტულ სარგებელს, ატორვასტატინის მონოთერაპიით მიღებულ, ცნობილ სარგებელთან შედარებით.

ცხრილი 2. IMROVE-IT კვლევის პირველადი გაერთიანებული საბოლოო წერტილები და მისი ცალკეული კომპონენტები

კლინიკური შედეგები	სიმვასტატინი, n=9077 (%)	ეზეტიმიბი/სიმვასტატინი, n=9067 (%)	P
პირველადი საბოლოო წერტილი	34.7	32.7	0.016
საერთო სიკვდილობა	15.3	15.4	0.782
მიოკარდიუმის ინფარქტი	14.8	13.1	0.002
ინსულტი	4.8	4.2	0.052
იშემიური ინსულტი	4.1	3.4	0.008
არასტაბილური სტენოკარდია	1.9	2.1	0.618
კორონარული რევასკულარიზაცია	23.4	21.8	0.107



## თავი 2

### კვლევის მასალა და მეთოდები

#### 2.1. პაციენტთა ჯგუფების დახასიათება და კვლევის დიზაინი

2011-2013 წლებში, ნ. ბოხუას სახელობის სისხლძარღვთა გულის დაავადებათა ცენტრში ჰოსპიტალიზირებული მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე 351 პაციენტიდან, თანხმობის ფორმას 346 ავადმყოფმა მონაწიერა ხელი. 346 პაციენტიდან, სკრინინგში არჩევის კრიტერიუმები დააკმაყოფილა 323 ავადმყოფმა. გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

1. „სტატინ-ნაივური“ (არასოდეს მკურნალობდნენ სტატინით) ავადმყოფები და პაციენტები, რომელთა სტატინის დოზის გაორმაგება შეუძლებელი იყო (იმყოფებოდნენ მაქსიმალურ დოზაზე, ან უსაფრთხოების პრინციპებიდან გამომდინარე);
2. ნიაცინით, ფიბრატებით და ნაღვლის მუკავების სეკვესტრანტებით მკურნალობა;
3. ღვიძლის აქტიური დაავადებები (ჰეპატიტ B-ს ზედაპირული ანტიგენის მიმართ პოზიტიური ტესტი; პოზიტიური ჰეპატიტ C-ს ანტისხეული, დადასტურებული პოზიტიური RNA ტესტით);
4. უმართავი ენდოკრინული დაავადებები (ახლად დიაგნოსტირებული ჰიპოთირეოზი ან ჰიპერთირეოზი, რომელთა მკურნალობა დაწყებული იყო სკრინინგამდე არაუმეტეს ერთი თვის განმავლობაში);
5. თირკმლის დაავადებები ( $eGFR < 30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ , MDRD);
6. კრეატინ ფოსფოკინაზა (CPK)  $> \times 3$  ნორმის ზედა ზღვართან მიმართებაში.

კვლევის დიზაინი წარმოადგენდა ერთ ცენტრში მიმდინარე, 16 კვირის ხანგრძლივობის, ღია, რანდომიზირებულ, კლინიკურ კვლევას, რომელშიც მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტები მონაწილეობდნენ. ავადმყოფებს დიაგნოსტირებული ჰქონდათ მწვავე კორონარული სინდრომი (STEMI, NSTEMI, UA) სკრინინგამდე 1-14 დღის განმავლობაში. ინფორმირებულ თანხმობაზე ხელმოწერის შემდეგ მონაწილეებს ჰქონდათ 4 ვიზიტი კლინიკაში. სკრინინგის დროს (ვიზიტი 1) აღებულ იქნა უზმოდ ლიპიდების პროფილი, CPK და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები (ცხრილი 3) და არჩეული 323 პაციენტი 28 დღის განმავლობაში (ე. წ. სტაბილიზაციის ფაზა) დებულობდა 20 მგ ატორვასტატინს. ვიზიტ 2-ზე, 292 პაციენტის, რომელთაც ჰქონდათ  $LDL-C \geq 1.81$

mmol/L, CPK და ღვიძლის ფუნქციური სინჯები ნორმალური, რანდომიზაცია მოხდა კომპიუტერული პროგრამის საშუალებით, 1 : 1 შეფარდებით. პაციენტების ნახევარს დაუმატეს 10 მგ ეზეტიმიბი (ძირითადი ჯგუფი; EZE + Atorvastatin ჯგუფი; პირველი ჯგუფი), ხოლო მეორე ნახევარს სტატინის დოზა გაუორმაგეს (საკონტროლო ჯგუფი; ატორვასტატინის ჯგუფი; მეორე ჯგუფი). ორივე ჯგუფის პაციენტები ღებულობდნენ კლოპიდოგრელს, ბეტა-ბლოკერს, ასპირინს და ანგიოტენზინ-მაკონვერტირებელი ფერმენტის ინჰიბიტორს, როგორც ჰოსპიტალიზაციისას, ისე გაწერის შემდეგაც. არაფრაქცირებული ან დაბალ-მოლეკულურ ჰეპარინით მკურნალობდა ორივე ჯგუფის ყველა პაციენტი კლინიკაში ყოფნის პერიოდში, ძირითადი ჯგუფის 42 პაციენტს ჩაუტარდა პერკუტანეული კორონარული ინტერვენცია (PCI) წამლით დაუფარავი მეტალის სტენტის და 10 ავადმყოფს კი წამლით დაფარული სტენტის იმპლანტაციით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფიდან 44 პაციენტში განხორციელდა PCI წამლით დაუფარავი მეტალის სტენტის და 12 ავადმყოფში კი წამლით დაფარული სტენტის იმპლანტაციით. ორივე ჯგუფის პაციენტებს დაენიშნათ ე.წ. ჰიპოლიდემიური დიეტა. რვა კვირის შემდეგ (ვიზიტ 3), უზმოდ, ლიპიდების პროფილის, ღვიძლის ფუნქციური სინჯების, CPK და გვერდითი ეფექტების შეფასება მოხდა. ატორვასტატინის ჯგუფის პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ LDL-C  $\geq$  1.81 mmol/L, განხორციელდა სტატინის დოზის გაორმაგება. EZE + Atorvastatin ჯგუფის პაციენტებშიც, რომელთაც ჰქონდათ LDL-C  $\geq$  1.81 mmol/L, ასევე მოხდა სტატინის დოზის გაორმაგება (ფიგურა 1). მე-16 კვირას (ვიზიტ 4), უზმოზე ლიპიდების პროფილის, ღვიძლის ფუნქციური სინჯების, CPK და გვერდითი ეფექტების კვლავ შეფასება განხორციელდა. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ LDL-C  $\geq$  1.81 mmol/L და იმყოფებოდნენ ატორვასტატინს მაქსიმალურ დოზაზე (80 მგ), განხორციელდა 10 მგ ეზეტიმიბის დამატება. CRP-ის ანალიზი აღებულ იქნა მე-2 და მე-4 ვიზიტებზე. ექსპერიმენტი ჩატარდა ჰელსინკის დეკლარაციის ეთიკური პრინციპების და GCP-ის ევროპული მითითებების შესაბამისად. კვლევის დიზაინი შეთანხმებული იყო კლინიკის ლოკალურ ეთიკურ კომისიასთან და ყველა პაციენტს კვლევაში ჩართვამდე ხელი ჰქონდა მოწერილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმაზე. კვლევა დამტკიცებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური კომისიის მიერ.

## 2.2. ლაბორატორიული კვლევები

LDL-C-ის კონცენტრაცია განსაზღვრულ იქნა ფრიდვალდის ფორმულით:  $LDL-C = CH - (HDL-C + TG/2.2)$ . საერთო ქოლესტეროლის და ტრიგლიცერიდების დონეები დათვლილ იქნა ენზიმატიურად Hitachi 747 ანალიზატორით; საერთო HDL-C განსაზღვრულ იქნა ენზიმატიურად, LDL-C-ის და VLDL-C-ის ჰეპარინით და მაგნიუმის ქლორიდით სელექციური ამოღების შემდეგ. ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა, ალტ-ს და ასტ-ს რაიტმან-ფრენკელის უნიფიცირებული მეთოდით განსაზღვრის შედეგად. კრეატინინაზას საერთო აქტივობა განსაზღვრულ იქნა სისხლის შრატში კინეტიკური მეთოდით. C-რეაქტიული ცილა დათვლილ იქნა იმუნონეფელომეტრის საშუალებით (Dade Behring, Inc). ყველა კლინიკურ-ლაბორატორიული ანალიზი შესრულებულ იქნა ნ. ბოხუას სახელობის სისხლძარღვთა გულის დაავადებათა ცენტრის ლაბორატორიაში (ცხრილი 3)

ცხრილი 3. ლაბორატორიული კვლევის მოცულობა და მეთოდები

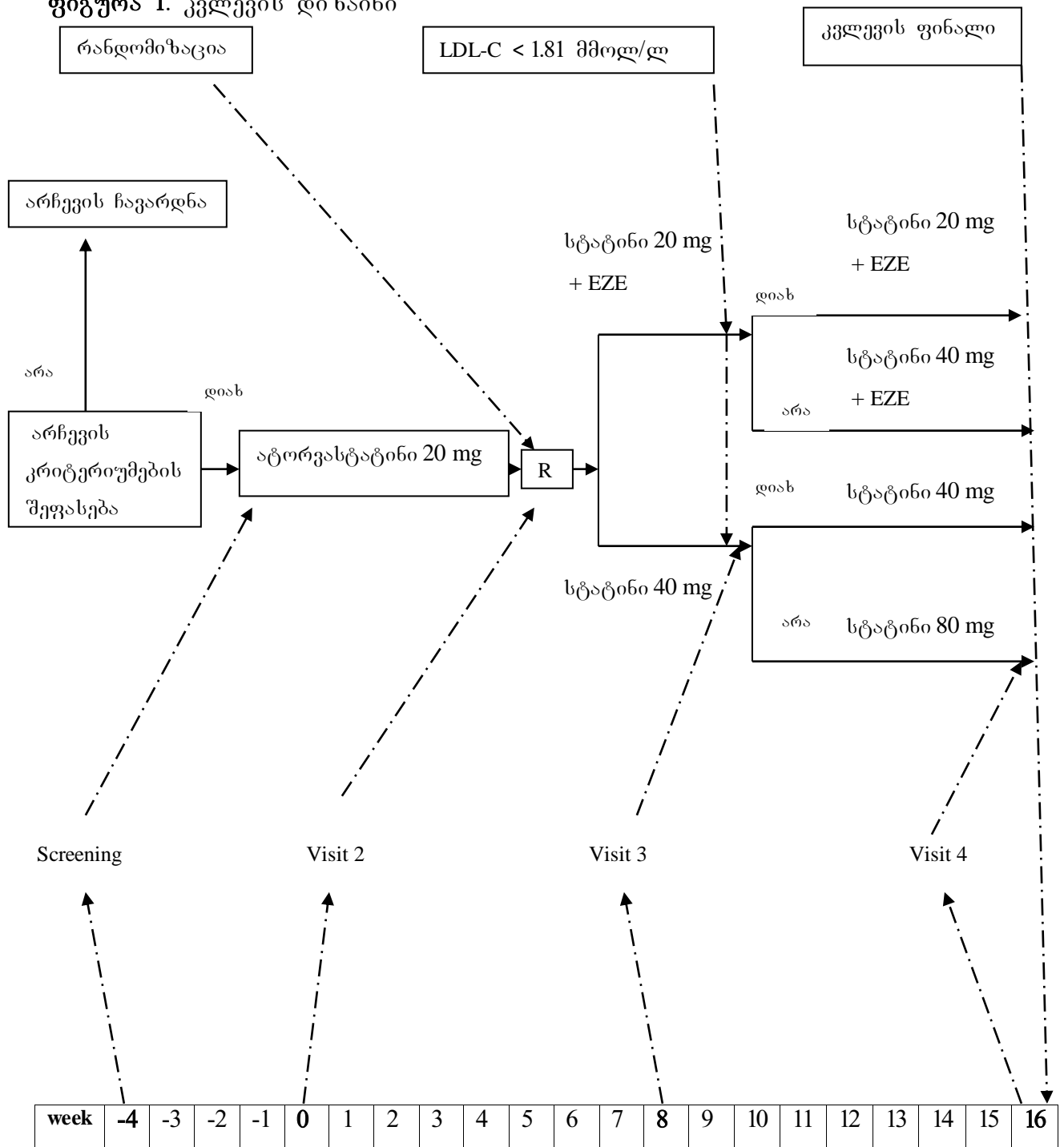
კვლევის მეთოდები	სკრინინგი	ვიზიტი 2	ვიზიტი 3	ვიზიტი 4	ჯამი
ლიპიდების პროფილი	323	292	283	263	1161
ღვიძლის ფუნქციური სინჯები	323	292	283	263	1161
CRP	323	292	283	263	555
კრეატინფოსფოკინაზა	323	292	283	263	1161

## 2.3 სტატისტიკური მეთოდები

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა სტატისტიკური პაკეტით IBM SPSS 22 და მონაცემები წარმოდგენილი იქნა, როგორც  $M \pm SD$  (M-საშუალო მაჩვენებელი, SD-სტანდარტული გადახრა). ყველა ანალიზი ჩატარდა “intent-to-treat (ITT) population” (ყველა რანდომიზირებული პაციენტი) პრინციპის გამოყენებით. დამოუკიდებელი ნიმუშების სტუდენტის t ტესტი გამოყენებული იქნა, როგორც ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების, ასევე ქალებსა და კაცებს შორის, LDL-C-ის და CRP-ის მონაცემების სხვაობათა სტატისტიკური სარწმუნოების დასადგენად. კვლევის თითოეულ ჯგუფში ბაზისური და

საბოლოო მონაცემების შესადარებლად გამოყენებული იქნა წყვილი კრიტერიუმების სტუდენტის t ტესტი. კატეგორიული ცვლადების შესადარებლად გამოყენებული იქნა ხი-კვადრატის ტესტი. გამოყენებული იქნა ე.წ. „two-way ANOVA“, სქესის და მკურნალობის ჯგუფის გავლენის დასადგენად პაციენტების LDL-C დონეზე და კვლევის ჯგუფებსა და ავადმყოფების LDL-C მაჩვენებელს შორის საზოგადოებრივი ტრენდის შესაფასებლად.

**ფიგურა 1.** კვლევის დიზაინი



განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის დონის დინამიკა, რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების შედარებისას, კოქსის პროპორციული რისკების მეთოდის გამოყენებით, მიღებულ იქნა შემთხვევების მყისიერი რისკების ფარდობები (Hazard ratio) და მათი 95 % სარწმუნოების ინტერვალები. კაცებში და ქალებში, კაპლან-მაიერის მეთოდით, განსაზღვრულ იქნა კუმულაციური სიცოცხლის ხანგრძლივობა და განსხვავება სქესის მიხედვით შეფასებულ იქნა ლოგ-რანკის ტესტით. ყველა სტატისტიკური ტესტი იყო ორ-მიმართულებიანი და აღფას დონე იყო 0.05. კვლევის ნიმუშის ზომის გამოთვლა დამყარებული იყო ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების საბოლოო-კომპოზიტურ წერტილებს შორის, სავარაუდო განსხვავებაზე. გამოთვლა განხორციელდა სტატისტიკური პაკეტის, Statsoft Statisca 10 (Survival - Log-Rank Test  $H_0: \pi_1 = \pi_2$ ) საშუალებით. ფაქტებზე დაყრდნობით, ატორვასტატინ + ეზეტიმიბის ჯგუფში  $\pi_1 = 0.70$ , ხოლო ატორვასტატინის ჯგუფში  $\pi_2 = 0.50$ . იმისათვის რომ, 5 % სარწმუნოების დონით და 80 % სიმძლავრით, დაგადგინოთ აღნიშნული შედეგის მსგავსი სიდიდის განსხვავება, საჭიროა თითოეულ ჯგუფში იყოს 96 პაციენტი. პუბლიკაციის მაღალი ხარისხის უზრუნველსაყოფად, ფიგურები 7, 8, 34, 35 და 56 SigmaPlot 12.5 სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით იქნა მიღებული. ფიგურა 33 Statsoft Statisca 10 სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით იქნა მიღებული.

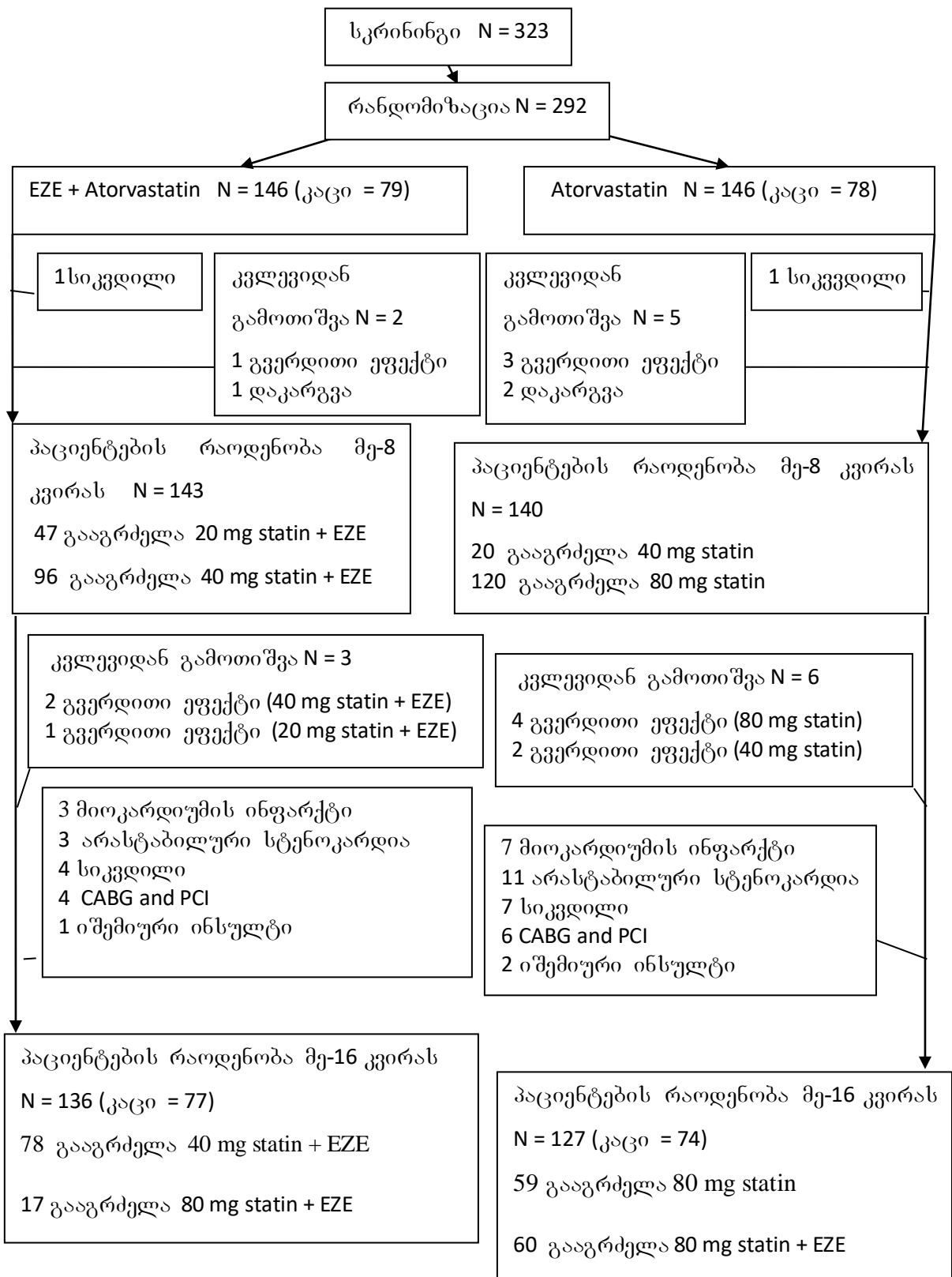
### თავი 3

#### კვლევის შედეგები

#### 3.1. კვლევაში მონაწილე პაციენტების ბაზისური კლინიკური მახასიათებლები და მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები LDL-C-ს მონაცემებთან მიმართებაში

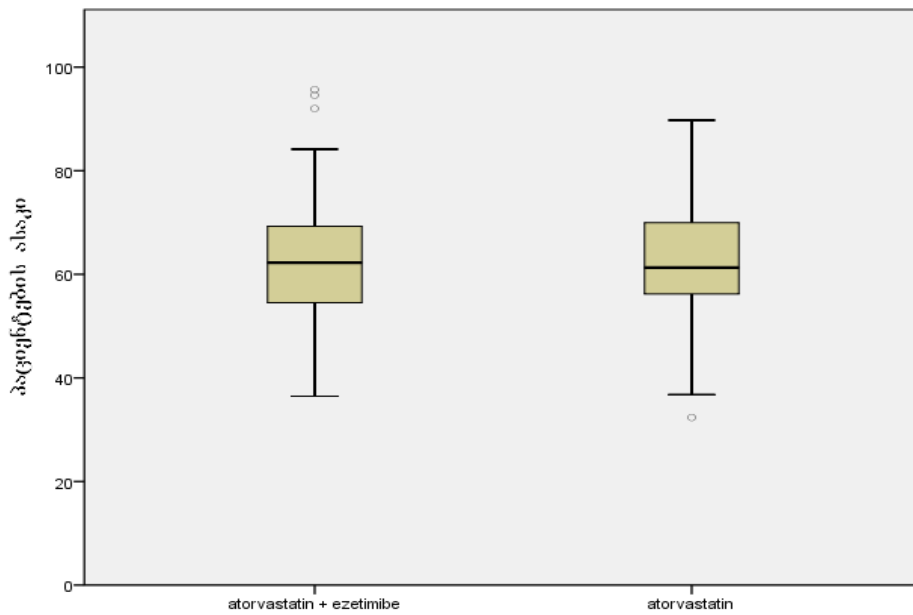
როგორც ზევით იყო აღნიშნული 323 პაციენტიდან 292 დააკმაყოფილა ჩართვა/გამორიცხვის კრიტერიუმები და მოხდა მათი რანდომიზაცია. ყველაზე ხშირი გამორიცხვის მიზეზი იყო - LDL-C < 1.81 mmol/L (ფიგურა 2). 292 რანდომიზირებული პაციენტიდან კვლევის მე-8 კვირას მიაღწია 283 პაციენტმა (97%), ხოლო კვლევის მე-16 კვირას ავადმყოფების საერთო რაოდენობა იყო 263 (90%). რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე, ექსპერიმენტიდან გამოთიშული პაციენტების რაოდენობა იყო 16 (13 – გვერდითი ეფექტი; 3 – დაიკარგა „follow-up“-იდან [შემდგომი დაკვირვებიდან]), ხოლო გარდაცვლილი ავადმყოფების რაოდენობა – 13. კვლევის მე-16 კვირას ძირითადი ჯგუფის 136 პაციენტიდან 17 ვერ მიაღწია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინის სამიზნე დონეს, რის გამოც მოხდა მათ მიერ მისაღები სტატინის დოზის გაორმაგება (ატორვასტატინი 80 მგ). კვლევის მე-16 კვირას საკონტროლო ჯგუფის 127 ავადმყოფიდან 60 ვერ მიაღწია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინის სამიზნე დონეს, რის გამოც მათ ჰიპოლიპიდემიურ მკურნალობას (80 მგ ატორვასტატინი) დაუმატეთ 10 მგ ეზეტიმიბი. პირველი ჯგუფიდან 4 პაციენტს (2 იღებდა 20 მგ ატორვასტატინს, ხოლო დანარჩენი 2 – 40 მგ ატორვასტატინს) აღენიშნებოდა ალანინამინოტრანსფერაზას, ასპარტატამინოტრანსფერაზას, ან ორივეს ნორმის ზედა ზღვრიდან 3-ჯერ მეტად მომატება. მეორე ჯგუფიდან 9 პაციენტს (5 ავადმყოფი იღებდა 40 მგ ატორვასტატინს, ხოლო დანარჩენი 4 პაციენტი–80 მგ ატორვასტატინს) აღენიშნებოდა ალანინამინოტრანსფერაზას, ასპარტატამინოტრანსფერაზას, ან ორივეს ნორმის ზედა ზღვრიდან 3-ჯერ მეტად მომატება. ავადმყოფებში ღვიძლის ფუნქციური სინჯების ზემოთ აღნიშნული დარღვევები მიმდინარეობდა უსიპტომოდ. სიყვითლე, ჰეპატიტი, ღვიძლის დისფუნქციის სხვა ობიექტური ნიშნები არ გამოვლენილა. რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე გვერდითი ეფექტების განვითარების გამო, კვლევის მედიკამენტების მიღების შეწყვეტა მოხდა ძირითადი ჯგუფის პაციენტების 2.7%-ში და საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების 6.2%-ში (P = 0.256).

**ფიგურა 2.** კვლევის მონაწილეების რანდომიზაცია და მონიტორინგი

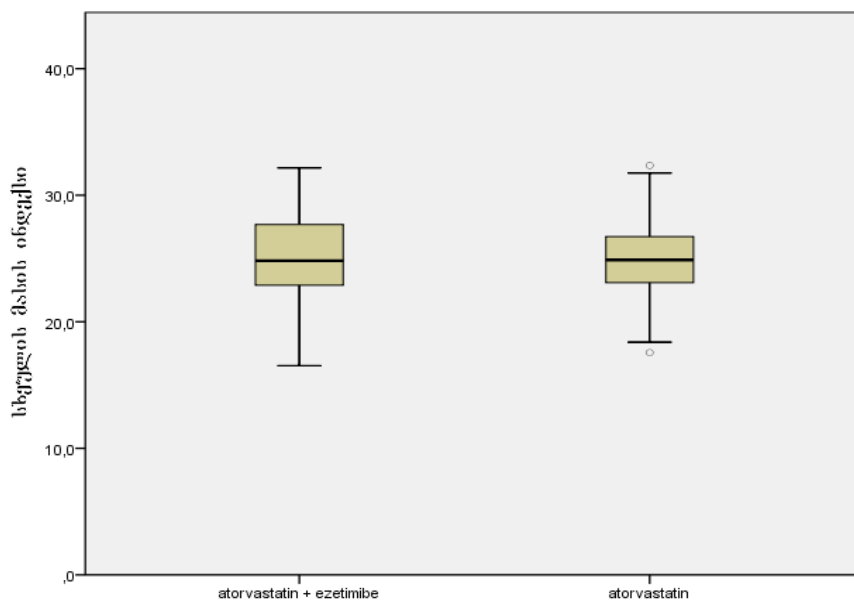


ჩვენს კვლევაში მონაწილე ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებში არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავება ბაზისურ დემოგრაფიულ მონაცემებს შორის; და აგრეთვე, - ბაზისურ LDL-C4-ის (დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი რანდომიზაციის დროს) მაჩვენებლებს შორის (ცხრილი 4; ცხრილი 5, A და 5, B; ფიგურები 3, 4, 5) (104, 106).

ფიგურა 3. ავადმყოფების განაწილება წლოვანების მიხედვით

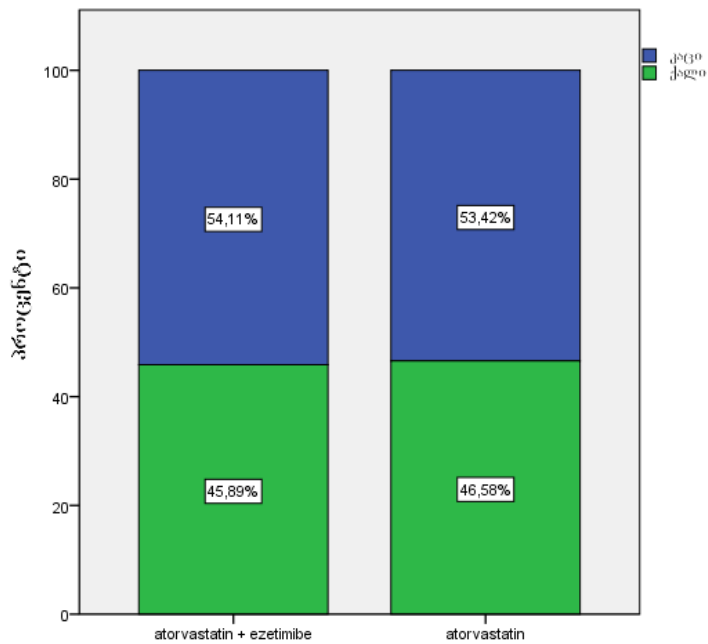


ფიგურა 4. ავადმყოფების განაწილება სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით





ფიგურა 5. ავადმყოფების განაწილება სქესის მიხედვით



თუმცა, ძირითად და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებს შორის, ზოგიერთ თანმხლებ დაავადებების რაოდენობასთან დაკავშირებით, აღინიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება (ცხრილი 4 და ფიგურა 6). ატორვასტატინის დოზის აწონილი-საშუალო მაჩვენებელი (weighted mean) ძირითად ჯგუფის ავადმყოფებში იყო 38.2 მგ, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში კი - 74.3 მგ.

მე-6 ცხრილში წარმოდგენილია მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის არაკორექტირებადი საშუალო მაჩვენებლები (unadjusted mean) კვლევის დამთავრების დროს, სქესთან და სამკურნალო ჯგუფთან მიმართებაში. F-ის და P-ის მნიშვნელობები მიღებულია ორ-ფაქტორიანი ანოვას მეთოდით (two-way ANOVA). განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტების ერთი ჯგუფის დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, ვინც დებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციას (ძირითადი ჯგუფი), პაციენტების მეორე ჯგუფის დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლთან, ვინც დებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინს (საკონტროლო ჯგუფი) (ცხრილი 7 და ფიგურა 8). სულ რანდომიზდა 292 პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად

ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გვექონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის – 135 პაციენტზე.

**ცხრილი 4.** კვლევაში მონაწილე პაციენტების ბაზისური მახასიათებლები

მახასიათებელი	<b>EZE + Atorvastatin</b>	<b>Atorvastatin</b>	<b>P</b>
	<i>n=146</i>	<i>n = 146</i>	
ქალი, <i>n</i> (%)	67 (45.9)	68 (46.9)	0.907
ასაკი, წლები, mean ± SD	62.21 ± 11.36	62.62 ± 11.03	0.754
Body mass index, mean ± SD	25.22 ± 3.43	24.87 ± 2.88	0.380
დიაბეტი, <i>n</i> (%)	7 (4.8)	2 (1.4)	NS
PAD, <i>n</i> (%)	58 (39.7)	67 (45.9)	NS
Old MI, <i>n</i> (%)	25 (17.1)	4 (2.7)	<0.001
Old CABG, <i>n</i> (%)	23 (15.8)	12 (8.2)	<0.001
Old PCI, <i>n</i> (%)	12 (8.2)	22 (15.1)	NS
ინსულტი, ან TIA, <i>n</i> (%)	21 (14.4)	39 (26.7)	<0.001
LDL-C4, mmol/L, mean ± SD	2.83 ± 0.55	2.74 ± 0.64	0.170
New PCI, <i>n</i> (%)	52 (35.6)	56 (38.4)	NS

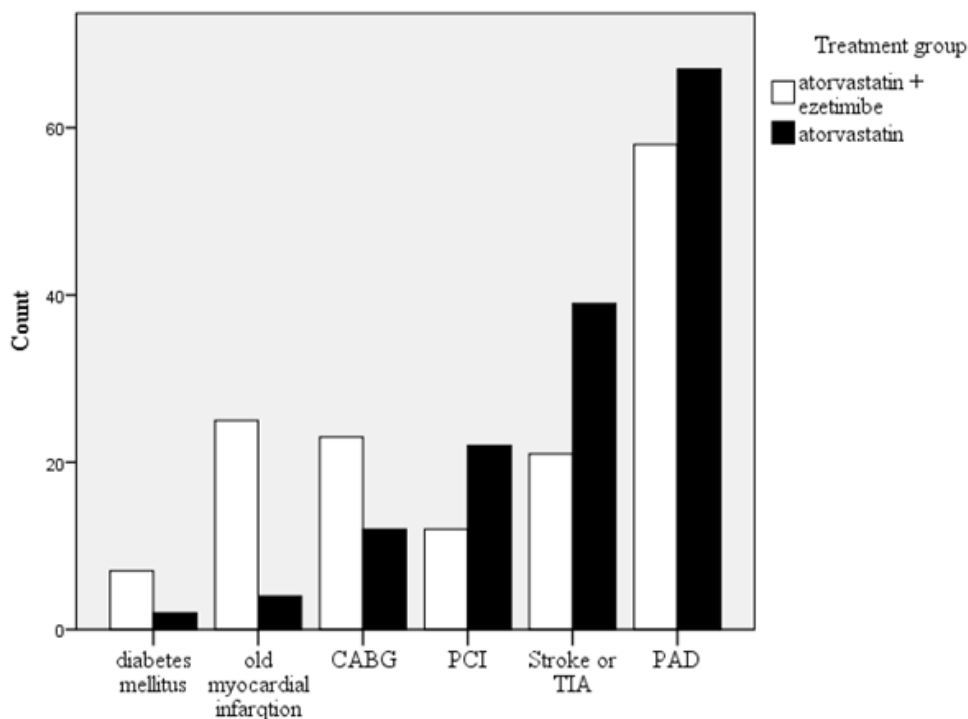
  

მახასიათებელი	<b>ქალები</b>	<b>კაცები</b>	<b>P</b>
	<i>n=135</i>	<i>n = 157</i>	
ასაკი, წლები, mean ± SD	62.37 ± 10.54	62.46 ± 11.73	0.943
Body mass index, mean ± SD	24.74 ± 3.23	25.31 ± 3.1	0.123
დიაბეტი, <i>n</i> (%)	7 (5.2)	2 (1.3)	NS
PAD, <i>n</i> (%)	55 (40.7)	70 (44.6)	NS
Old MI, <i>n</i> (%)	12 (8.9)	17 (10.8)	NS
Old CABG, <i>n</i> (%)	18 (13.3)	17 (10.8)	NS
Old PCI, <i>n</i> (%)	13 (9.6)	21 (13.4)	NS
ინსულტი, ან TIA, <i>n</i> (%)	30 (22.2)	30 (19.1)	NS
New PCI, <i>n</i> (%)	51 (37.8)	57 (36.3)	NS

შენიშვნა: NS- Not significant-არასარწმუნო; PAD-პერიფერიული არტერიული დაავადება; Body mass index-სხეულის მასის ინდექსი; Old MI-გადატანილი

მიოკარდიუმის ინფარქტი; TIA- ანამნეზში თავის ტვინში სისხლის გარდამავალი მოშლა; Old CABG- ანამნეზში აორტო-კორონარული შუნტირება; Old PCI- ანამნეზში კანსგავლითი პერკუტანეული ინტერვენცია; New PCI-კანსგავლითი პერკუტანეული ინტერვენცია ინდექს ევენთის დროს; mean  $\pm$  SD-საშუალო  $\pm$  სტანდარტული გადახრა

**ფიგურა 6.** თანმხლები დაავადებები ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



შენიშვნა: PAD - პერიფერიული არტერიული დაავადება; old myocardial infarction - გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი; TIA - ანამნეზში თავის ტვინში სისხლის გარდამავალი მოშლა; CABG – ანამნეზში აორტო-კორონარული შუნტირება; PCI - ანამნეზში კანსგავლითი პერკუტანეული ინტერვენცია; Stroke - ანამნეზში ინსულტი; diabetes mellitus - შაქრიანი დიაბეტი.

ჩატარდა კორელაციური ანალიზი სკრინინგის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელსა (LDL-C) და პაციენტის ასაკს შორის ასოციაციის დასადგენად (ფიგურა 9).

ჩატარდა კორელაციური ანალიზი სკრინინგის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელსა (LDL-C) და სხეულის მასის ინდექს (BMI) შორის ასოციაციის დასაგენად (ფიგურა 10).

ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი, რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების გამოსავლენად (ფიგურები: 11, 12, 13, 14, 15 და 16).

**ცხრილი 5.** მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტების დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებლები რანდომიზაციისას და კვლევის დასასრულს, მკურნალობის ჯგუფისა და სქესის მიხედვით

	Males Mean (SD)	Females Mean (SD)	Effect size (d)	Mean difference and 95% CI	P value
<b>A. LDL-C4</b>	2.84 (0.51)	2.82 (0.60)	0.04	0.023 (- 0.16, 0.20)	0.804
<b>B. LDL-C4</b>	2.81 (0.64)	2.66(0.64)	0.23	0.14 (- 0.07, 0.35)	0.178
<b>C. LDL-C16</b>	1.6 (0.35)	1.6001 (0.44)	- 0.0002	- 0.00003 (- 0.13, 0.13)	1
<b>D. LDL-C16</b>	1.91 (0.38)	1.92 (0.42)	- 0.02	- 0.012 (- 0.15, 0.13)	0.868
	Statin+EZE Mean (SD)	Statin Mean (SD)	Effect size (d)	Mean difference and 95% CI	P value
<b>E. LDL-C16</b>	1.60 (0.39)	1.91 (0.40)	- 0.78	- 0.31 (- 0.4, - 0.22)	<0.0001

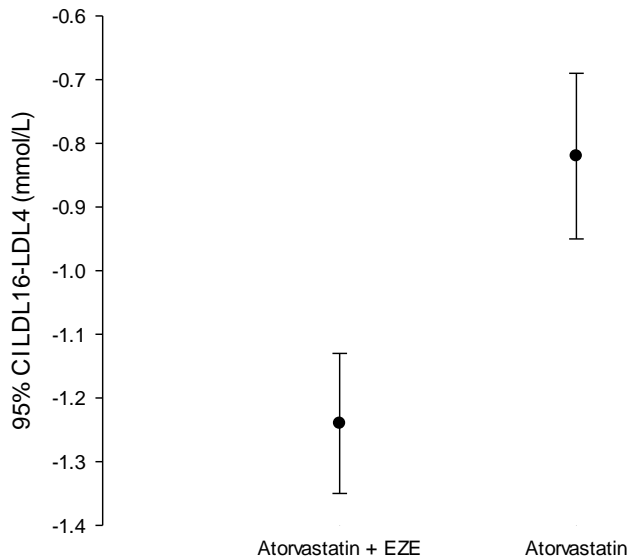
შენიშვნა: LDL-C4 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელი რანდომიზაციისას (სტაბილიზაციის ფაზის [მე-4 კვირის] ბოლოს). LDL-C16 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელი კვლევის დასასრულს (მე-16 კვირის ბოლოს). Mean (SD) - საშუალო (სტანდარტული გადახრა). 95% CI – 95% სარწმუნოების ინტერვალი.

**ცხრილი 6.** მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტების LDL-C საშუალო მაჩვენებლები სამკურნალო ჯგუფების (ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფები) და სქესის მიხედვით, კვლევის დასარულს (მიღებულია ორ-ფაქტორიანი ანოვას მეთოდით)

	N	LDL-C16 Mean (SD) (mmol/l)	F (df)	Mean difference (F – M)	95%CI for difference		P	P trend
					lower bound	Upper bound		
<b>სქესი</b>								
კაცები	151	1.75(0.4)	0.014 (1, 273)	0.006	-0.09	0.1	0.906	-
ქალები	125	1.76(0.46)						
<b>კვლევის ჯგუფი</b>								
EZE+Statin	141	1.60(0.39)	42.992 (1, 273)	0.048	0.22	0.40	0.000	0.000
Statin	135	1.91(0.40)						

შენიშვნა: LDL-C16 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელი კვლევის დასასრულს (ინტერვენციის მე-16 კვირის ბოლოს). Mean (SD) – საშუალო (სტანდარტული გადახრა). 95% CI – 95% სარწმუნოების ინტერვალი.

**ფიგურა 7. [LDL-C16 - LDL-C4] დიაგრამა ძირითად და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებში კვლევის დასასრულს**



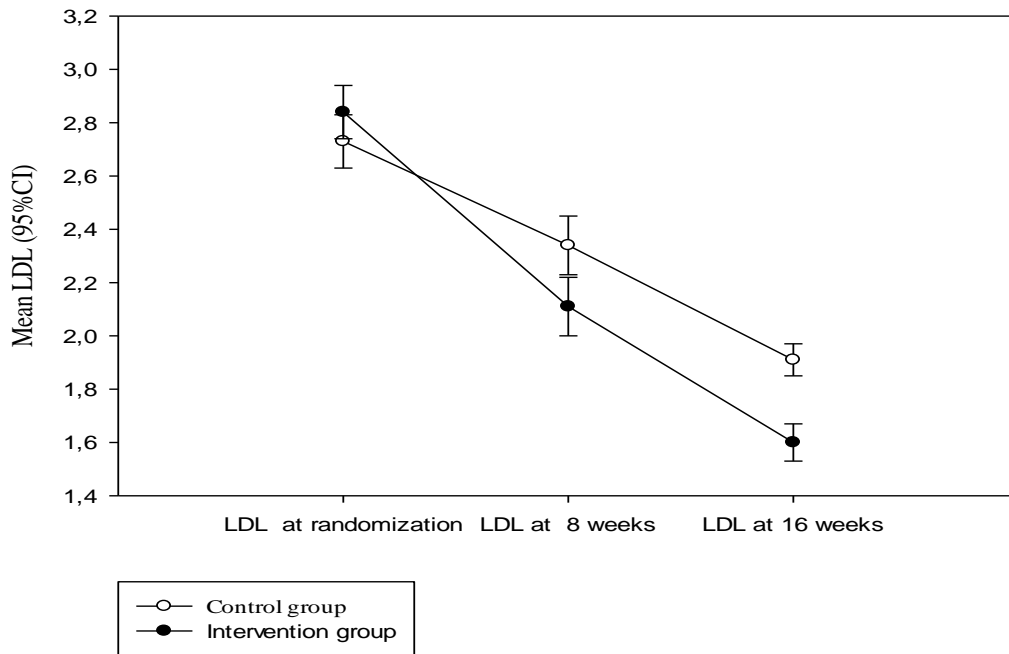
შენიშვნა: LDL-C16 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელი კვლევის დასასრულს (მე-16 კვირის ბოლოს). LDL-C4 დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელი რანდომიზაციისას (მე-4 კვირის ბოლოს).

ცხრილი 7. LDL-C განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზის (repeated measures ANOVA) შედეგები

დროის მომენტი	საკონტროლო ჯგუფი	ძირითადი ჯგუფი		
	LDL Mean (SE) N = 135	LDL Mean (SE) N = 141	Mean difference (95% CI)	P
რანდომიზაცია	2.73 (0.05)	2.84 (0.05)	0.11 (-0.033, 0.0240)	0.133
მე-8 კვირა	2.35 (0.06)	2.11 (0.05)	-0.239 (-0.391, 0.086)	0.002
მე-16 კვირა	1.91 (0.03)	1.60 (0.03)	-0.314 (-0.408, -0.220)	0.0001

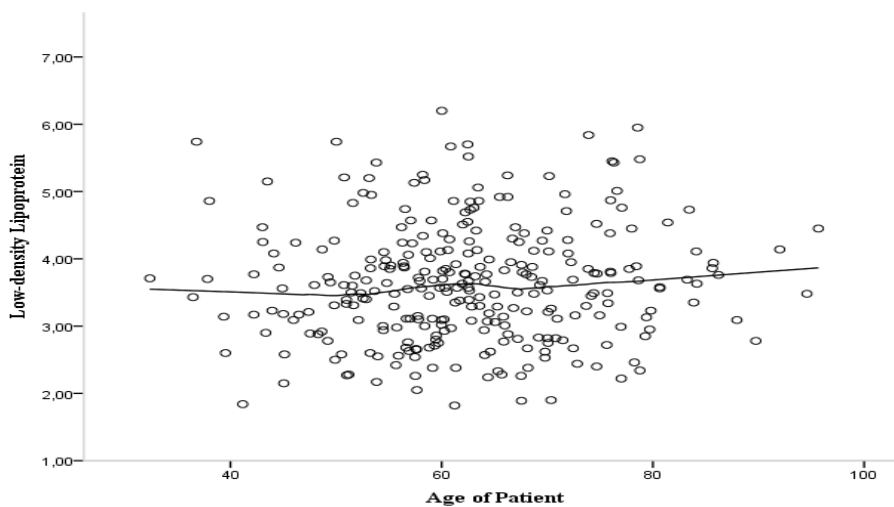
შენიშვნა: Mean (SE) – საშუალო (სტანდარტული შეცდომა). 95% CI – 95% სარწმუნოების ინტერვალი. შეფასებული, ზღვრული საშუალო სიდიდეები არის ცხრილში მოცემული.

**ფიგურა 8.** ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების LDL-C-ს საშუალო მაჩვენებლები და მათი 95% სარწმუნოების ინტერვალები რანდომიზაციიდან კვლევის ბოლომდე

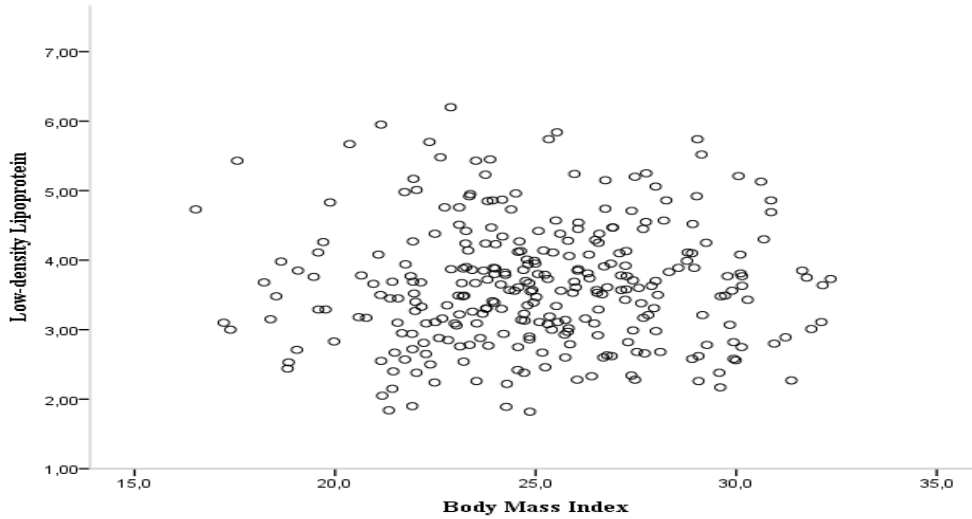


შენიშვნა: Mean (SE) საშუალო მაჩვენებელი (სტანდარტული შეცდომა); LDL - დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი; 95% CI - 95% სარწმუნოების კოეფიციენტი.

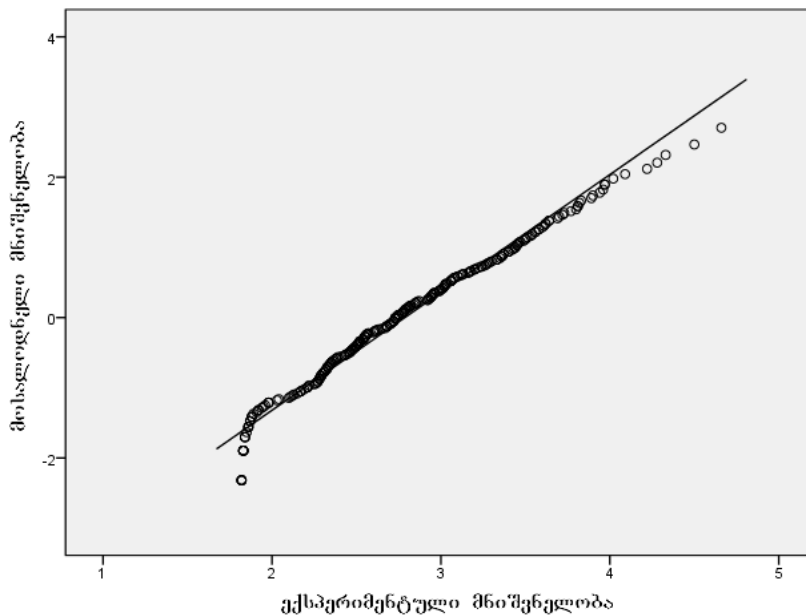
**ფიგურა 9.** სკატერგრამა პაციენტის წლოვანებასა და რანდომიზაციის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის



ფიგურა 10. სკატერგრამა პაციენტის სხეულის მასის ინდექსსა და რანდომიზაციის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის

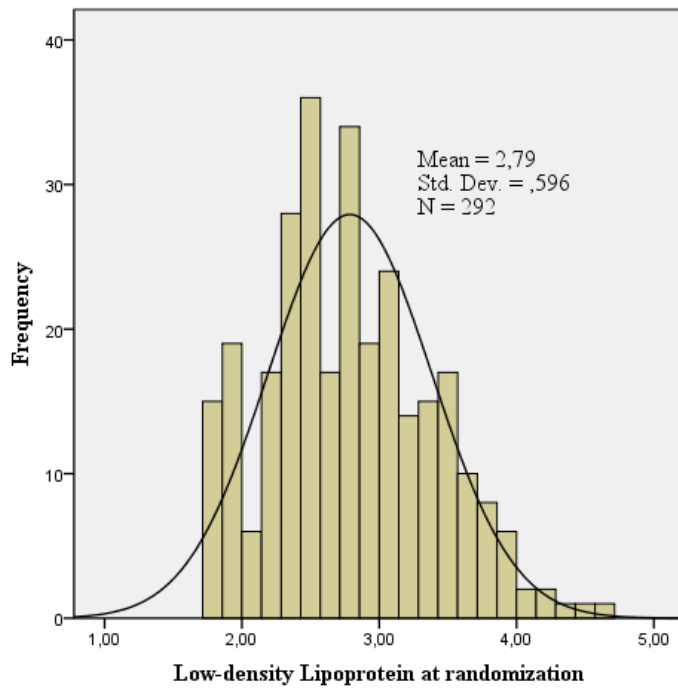


ფიგურა: 11. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი

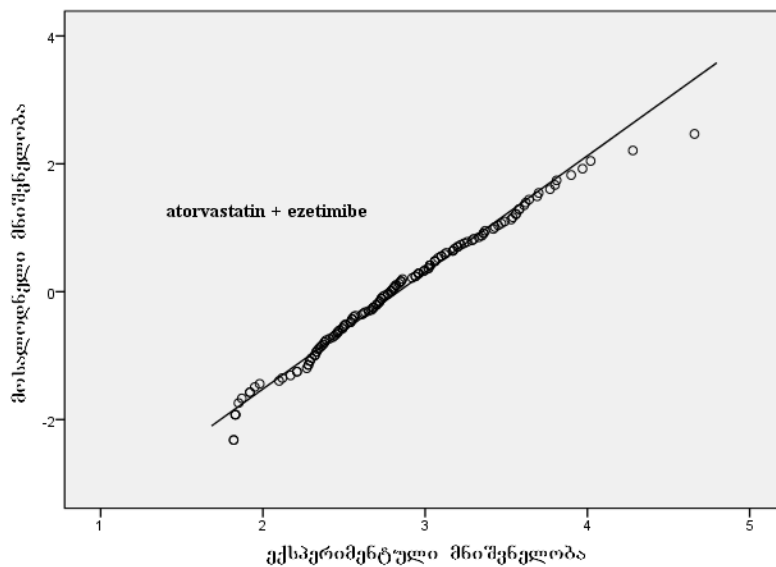




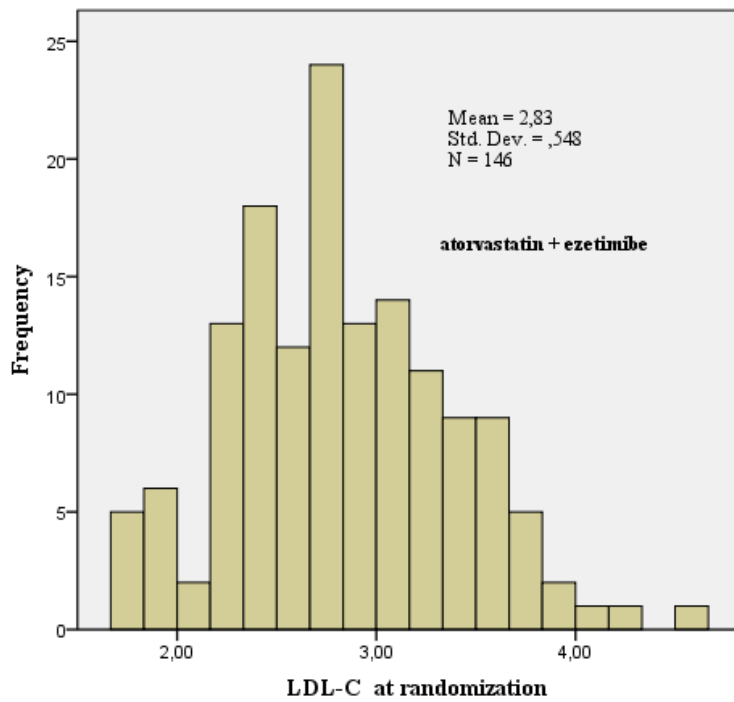
ფიგურა 12. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა



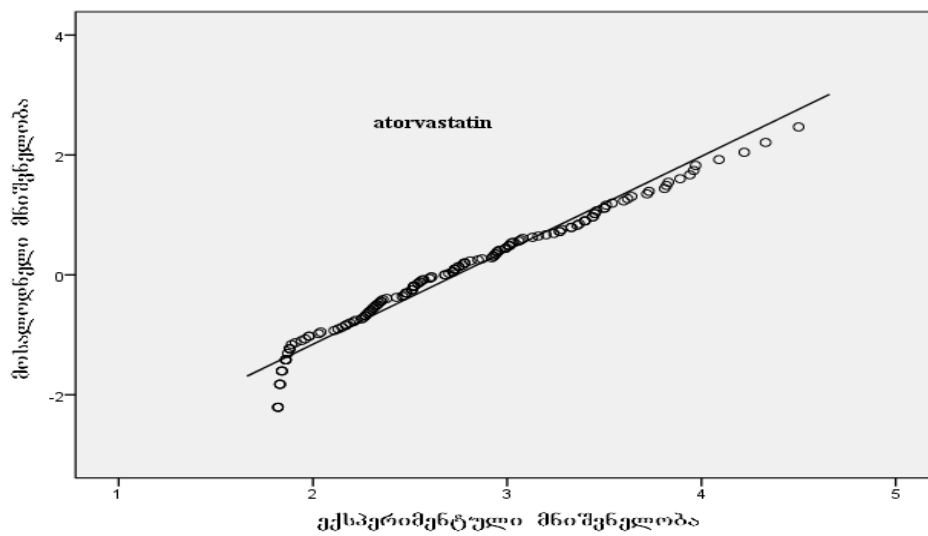
ფიგურა 13. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



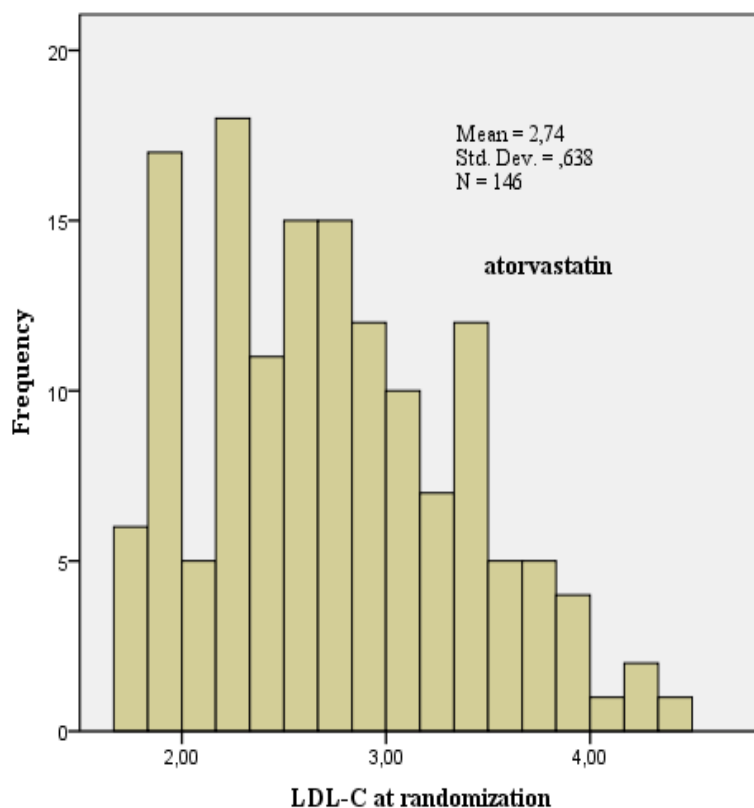
ფიგურა 14. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 15. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 16. რანდომიზაციისას, დაბალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში

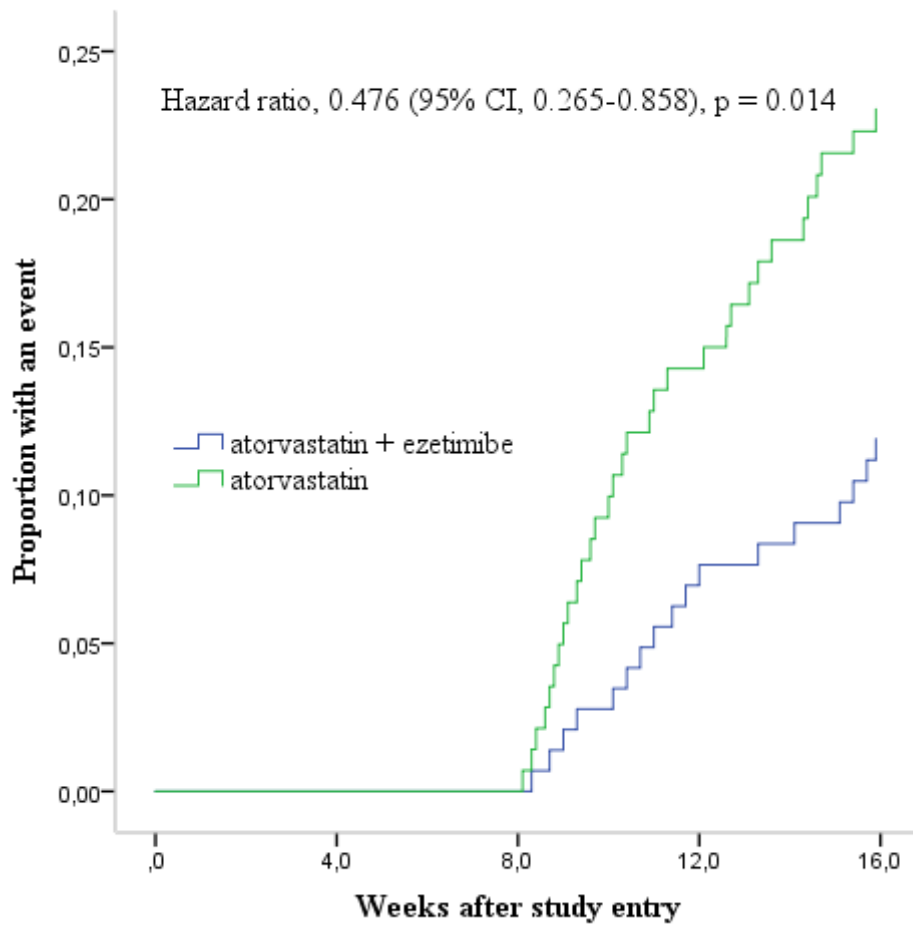


### 3.2. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები სიცოცხლის ხანგძლივობის მონაცემებთან მიმართებაში

გაანალიზებულ იქნა პირველადი, კომბინირებული კარდიოვასკულარული საბოლოო წერტილების კუმულაციური ალბათობა ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (ფიგურა 17ა და ცხრილი 8).

ჩატარდა კაპლან-მაიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი, ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების სიცოცხლის ხანგძლივობის შესადარებლად (ფიგურა 17 ბ) (104, 108).

ფიგურა 17ა. პირველადი კომბინირებული კარდიოვასკულარული საბოლოო წერტილების კუმულაციური სისშირე ძირითად და საკონტროლო ჯგუფში.



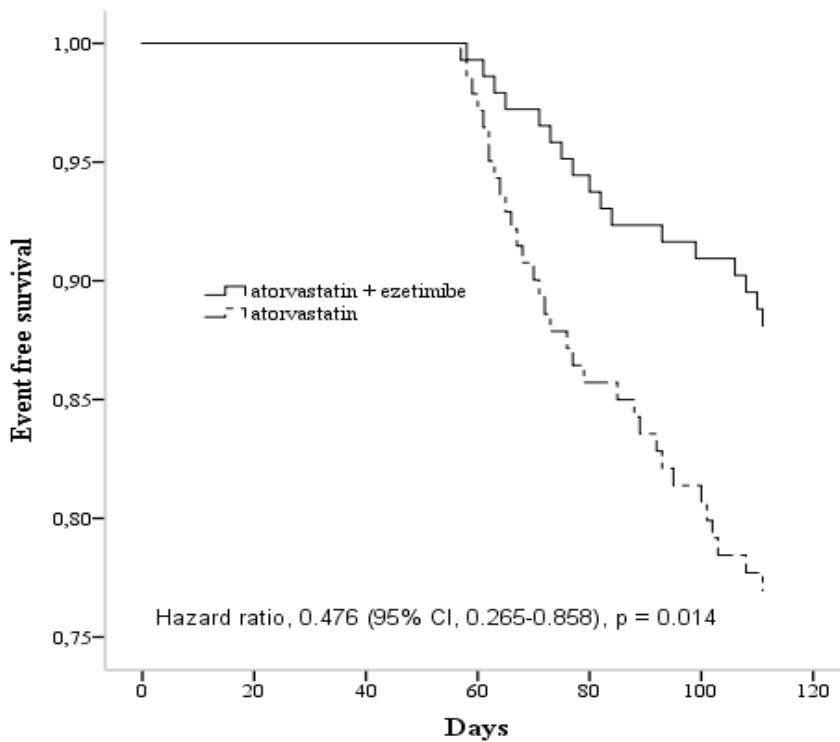
**Number at risk**

<b>Atorvastatin + EZE</b>	<b>146</b>	<b>143</b>	<b>125</b>
<b>Atorvastatin</b>	<b>146</b>	<b>140</b>	<b>101</b>

ცხრილი 8. ჩვენი კვლევის პირველადი გაერთიანებული საბოლოო წერტილები და მისი ცალკეული კომპონენტები

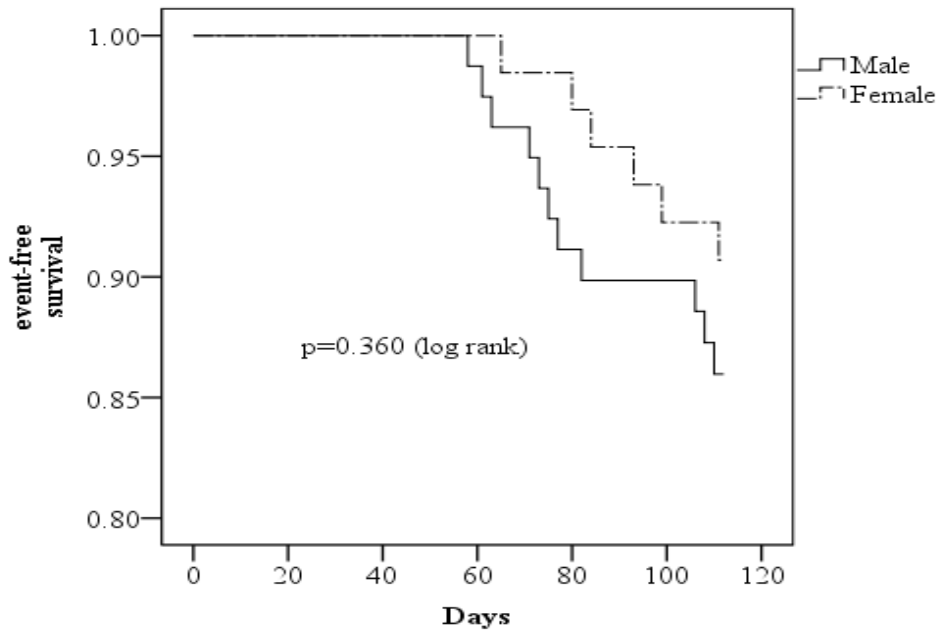
კლინიკური შედეგები	ატორვასტატინი, n=146 (%)	ეზეტიმიბი/ატორვასტატინი, n=9067 (%)	P
პირველადი საბოლოო წერტილი	24	11	0.005
საერთო სიკვდილობა	5.5	3.4	0.572
მიოკარდიუმის ინფარქტი	4.8	2.1	0.335
იშემიური ინსულტი	1.4	0.7	1.000
არასტაბილური სტენოკარდია	7.5	2.1	0.052
კორონარული რევასკულარიზაცია	4.1	2.7	0.750

ფიგურა 17 ბ. კაპლან – მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები ძირითად და საკონტროლო პაციენტების ჯგუფში

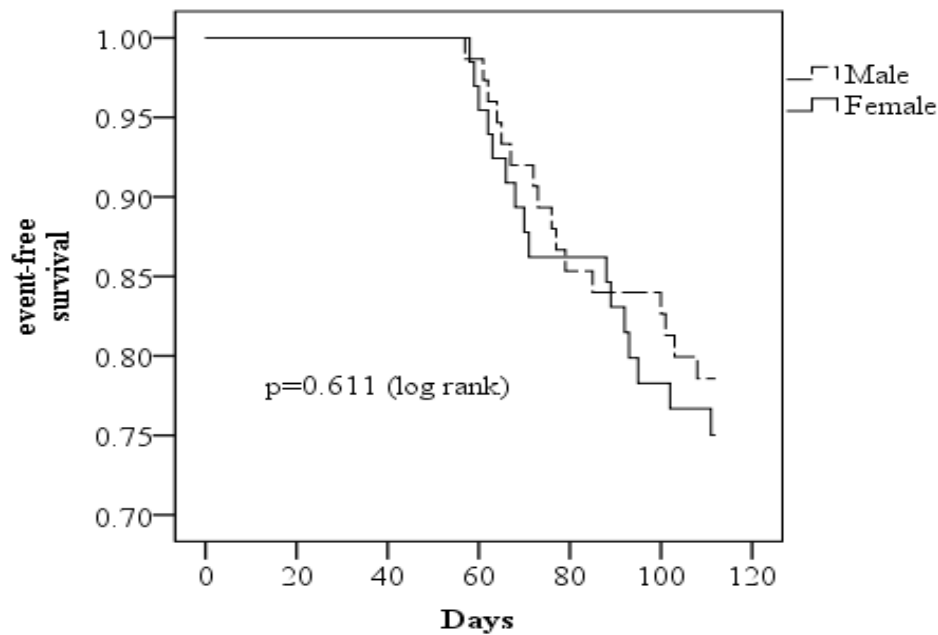


ჩატარდა კაპლან-მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი სქესთან მიმართებაში (ფიგურები 18, 19, 20 და ცხრილი 9) (107, 108).

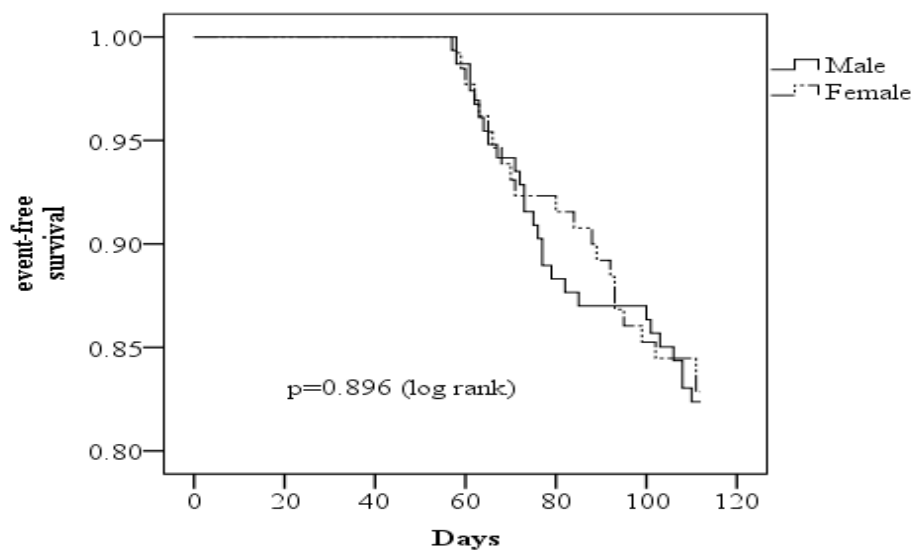
**ფიგურა 18.** კაპლან – მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები ძირითად ჯგუფში სქესის მიხედვით



**ფიგურა 19.** კაპლან – მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები საკონტროლო ჯგუფში სქესის მიხედვით



**ფიგურა 20.** კაპლან – მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები ძირითად და საკონტროლო პაციენტების ჯგუფში სქესის მიხედვით



**ცხრილი 9.** კვლევის პაციენტების სიცოცხლის ხანგძლივობის მახასიათებლები

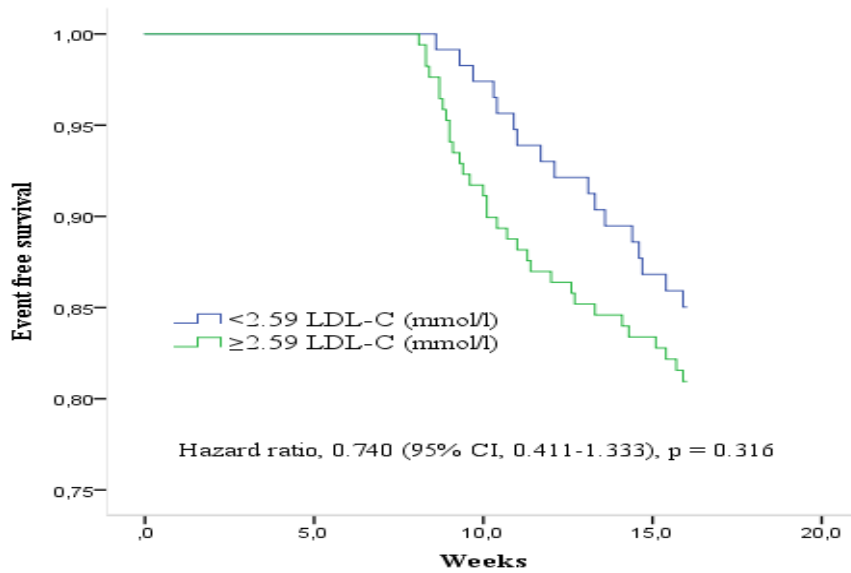
კვლევის ჯგუფი		N of cases	N of events	N censored (%)	Mean survival times in days (95% CI)
<b>1. Statin + EZE</b>					
სქესი	კაცი	79	11	86.1	108 (105, 110)
	ქალი	67	6	91.0	110 (108, 112)
	ჯამი	146	17	88.4	109 (107, 110)
<b>2. Statin</b>					
სქესი	კაცი	78	16	79.5	105 (101, 108)
	ქალი	68	16	76.5	104 (100, 108)
	ჯამი	146	32	78.1	104 (105, 108)

შენიშვნა: N of cases – პაციენტების რაოდენობა; N of events - გართულებული პაციენტების რაოდენობა; N censored (%) – ცენზურირებული პაციენტების რაოდენობა პროცენტებში; Mean survival times in days (95% CI) – სიცოცხლის საშუალო ხანგძლივობა დღეებში და მისი 95 % სარწმუნოების ინტერვალი.

ჩატარდა კაპლან-მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი რანდომიზაციისას დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის (LDL-C4) მაჩვენებლების მიხედვით. LDL-C4 დონის

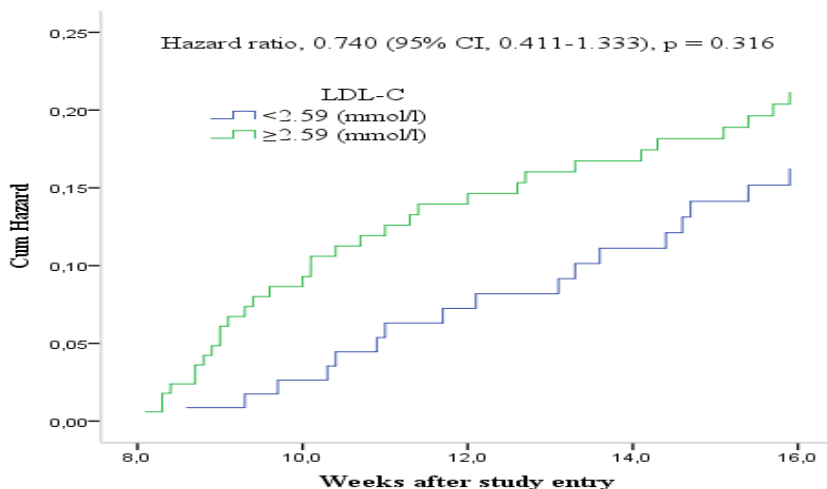
მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: პირველი ჯგუფი - LDL-C4 < 2.59 mmol/l და მეორე ჯგუფი - LDL-C4 ≥ 2.59 mmol/l (ფიგურა 21).

ფიგურა 21. კაპლან - მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები რანდომიზაციისას LDL-C-ის დონის მიხედვით



გაანალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას სისხლში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონის მიხედვით (ფიგურა 22)

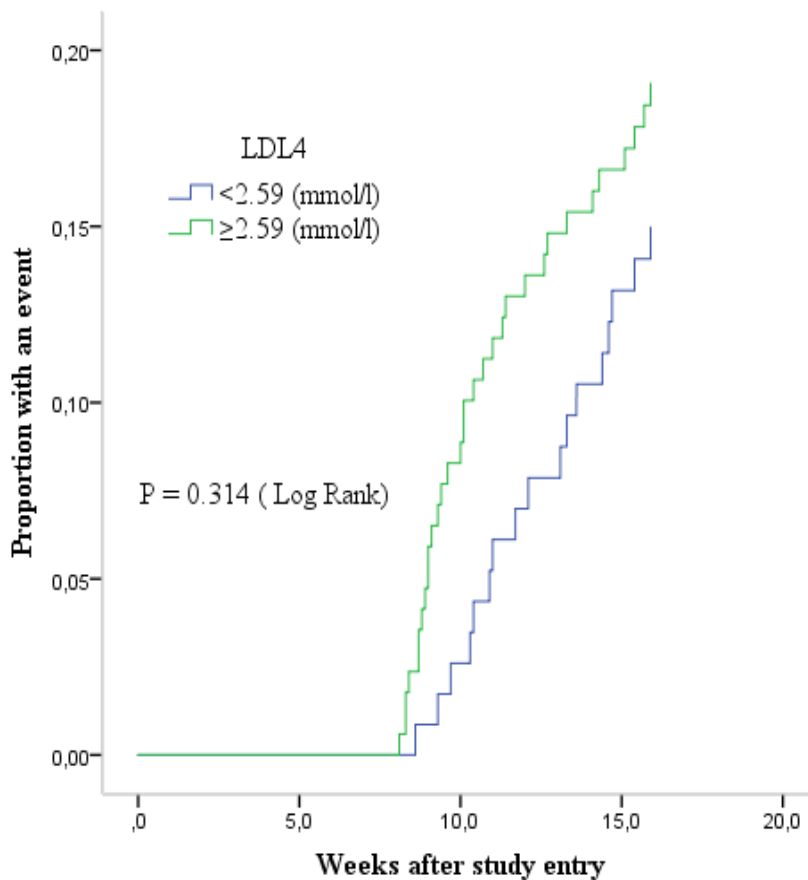
ფიგურა 22. კარდიოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები, რანდომიზაციისას სისხლში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონის მიხედვით





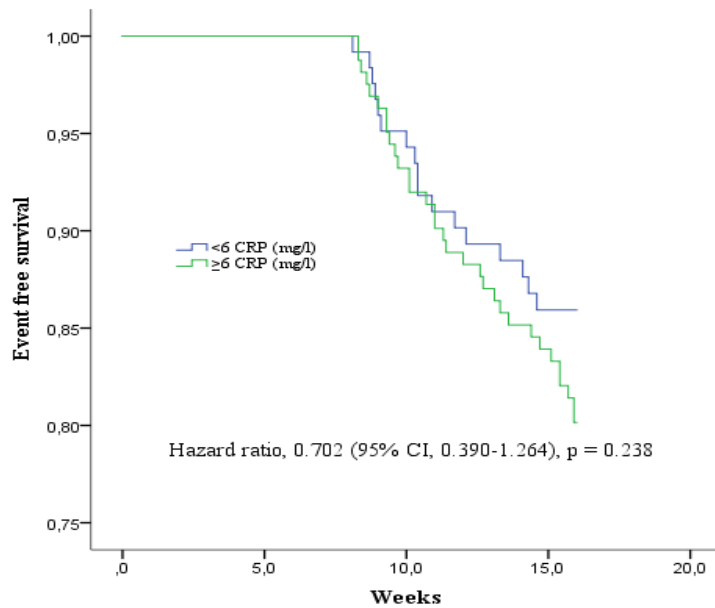
განალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური ალბათობა რანდომიზაციისას სისხლში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონის მიხედვით (ფიგურა 23)

ფიგურა 23. კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური სისშირე რანდომიზაციისას სისხლში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის დონის მიხედვით



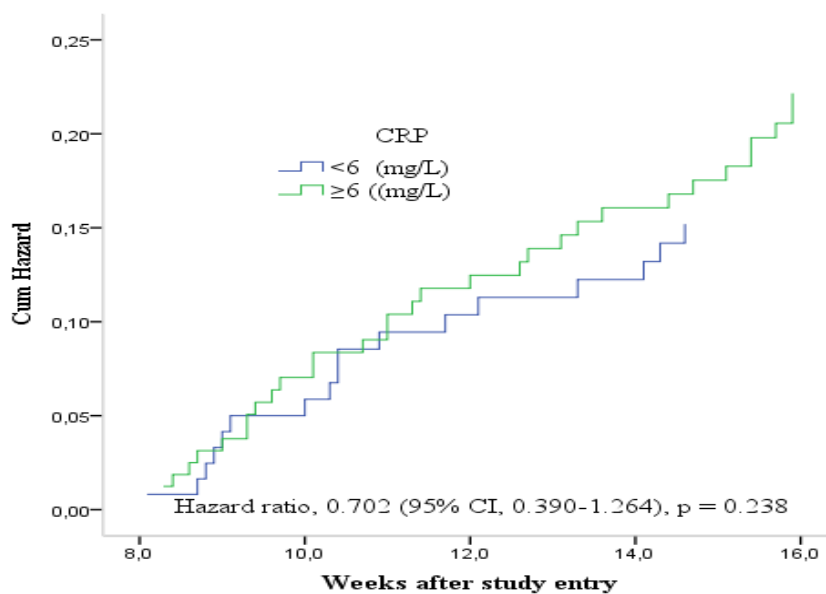
ჩატარდა კაპლან - მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი რანდომიზაციისას C-რეაქტიული პროტეინის მაჩვენებლების (CRP4) მიხედვით. რანდომიზაციისას CRP4 დონის მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: პირველი ჯგუფი - CRP4 <math>< 6 \text{ mg/l}</math> და მეორე ჯგუფი - CRP4 <math>\ge 6 \text{ mg/l}</math> (ფიგურა 24 ).

ფიგურა 24. კაპლან - მეიერის სიცოცხლის ხანგძლივობის მრუდები რანდომიზაციისას CRP-ის დონის მიხედვით



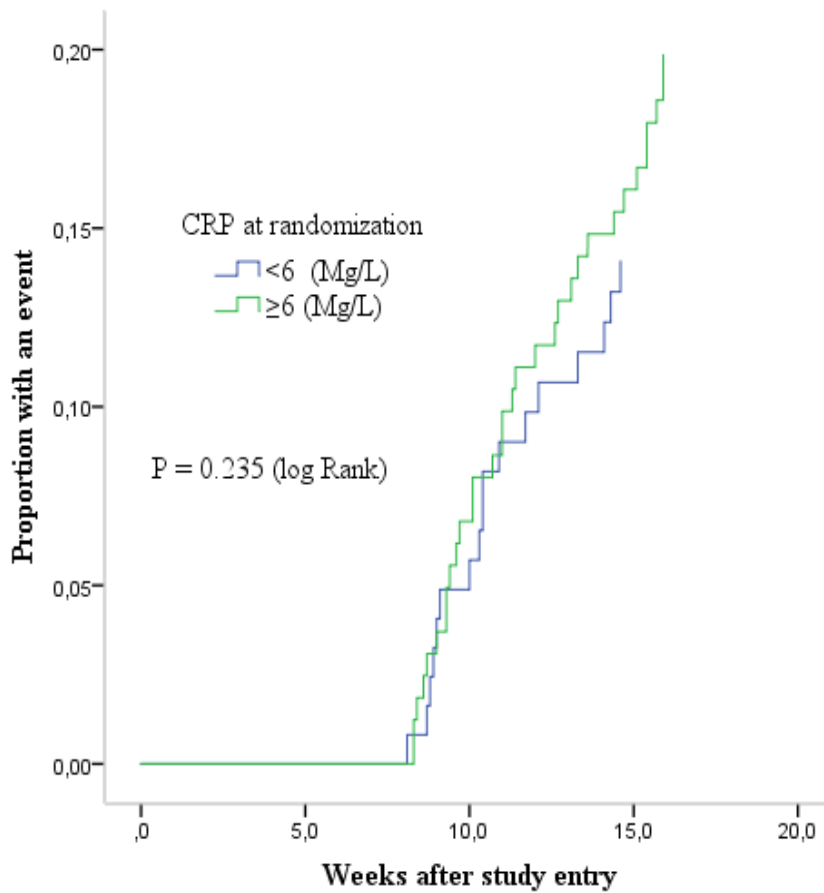
გაანალიზებულ იქნა კარდოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას სისხლში C-რეაქტიული პროტეინის დონის მიხედვით (ფიგურა 25).

ფიგურა 25. კარდოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას სისხლში C-რეაქტიული პროტეინის დონის მიხედვით



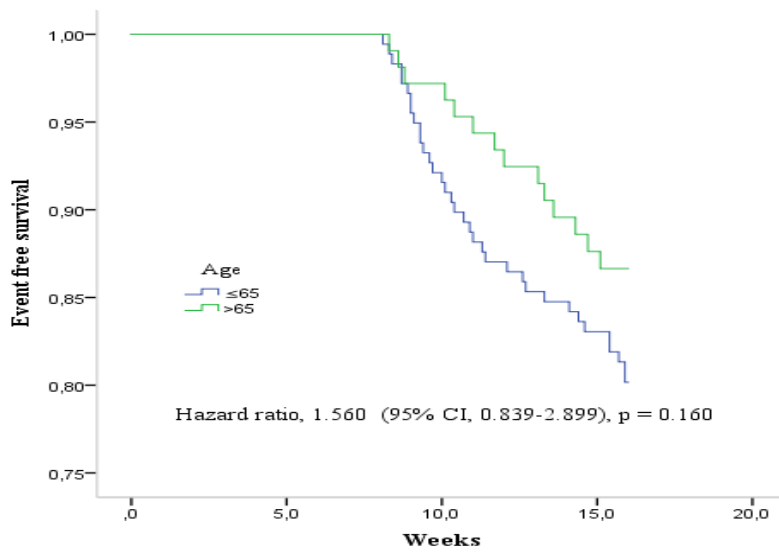
განალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური ალბათობა რანდომიზაციისას სისხლში C-რეაქტიული პროტეინის დონის მიხედვით (ფიგურა 26).

ფიგურა 26. კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური სისშირე რანდომიზაციისას სისხლში C-რეაქტიული პროტეინის დონის მიხედვით



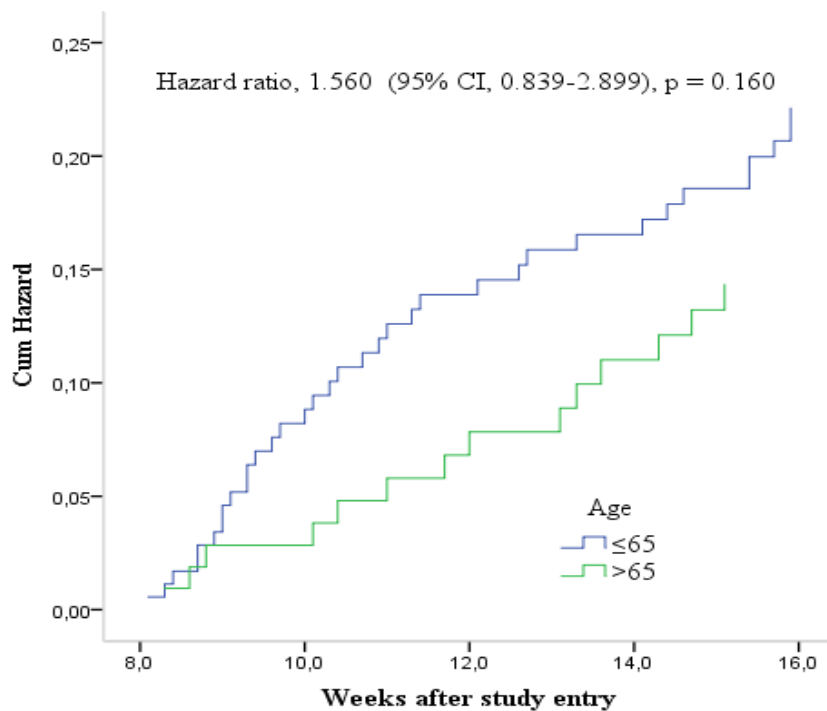
ჩატარდა კაპლან - მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი, რანდომიზაციისას პაციენტების წლოვანების მახვენებლების მიხედვით. ასაკის მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: პირველი ჯგუფი - ≤ 65 წლის და მეორე ჯგუფი - > 65 წლის (ფიგურა 27).

ფიგურა 27. კაპლან - მეიერის სიცოცხლის ხანგრძლივობის მრუდები რანდომიზაციისას პაციენტების ასაკის მიხედვით



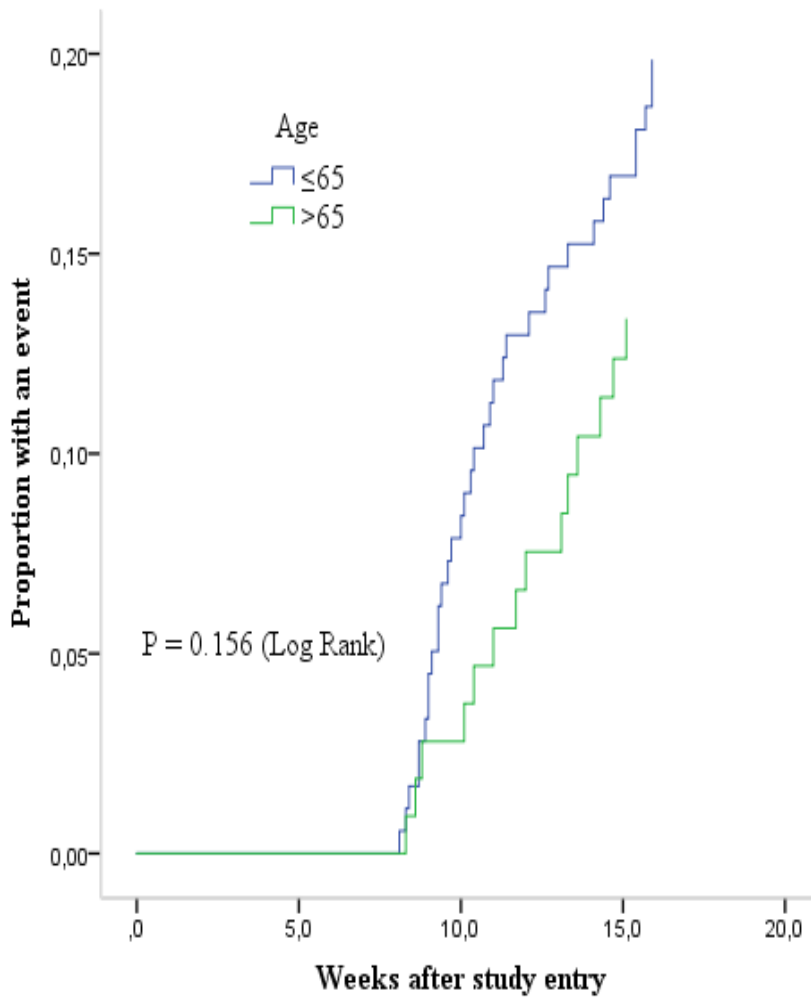
განალიზებულ იქნა კარდოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას პაციენტების ასაკის მიხედვით (ფიგურა 28).

ფიგურა 28. კარდოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას პაციენტების ასაკის მიხედვით



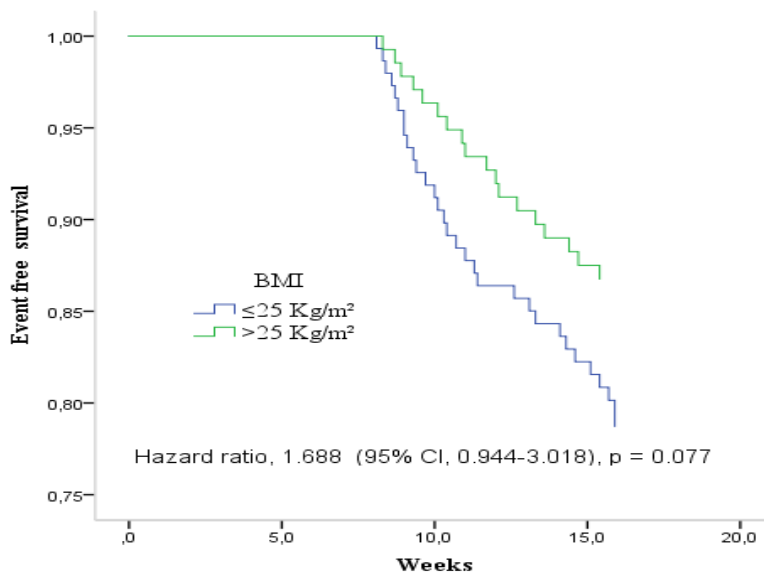
განალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური ალბათობა რანდომიზაციისას პაციენტების ასაკის მიხედვით (ფიგურა 29).

ფიგურა 29. კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური სიხშირე რანდომიზაციისას პაციენტების ასაკის მიხედვით



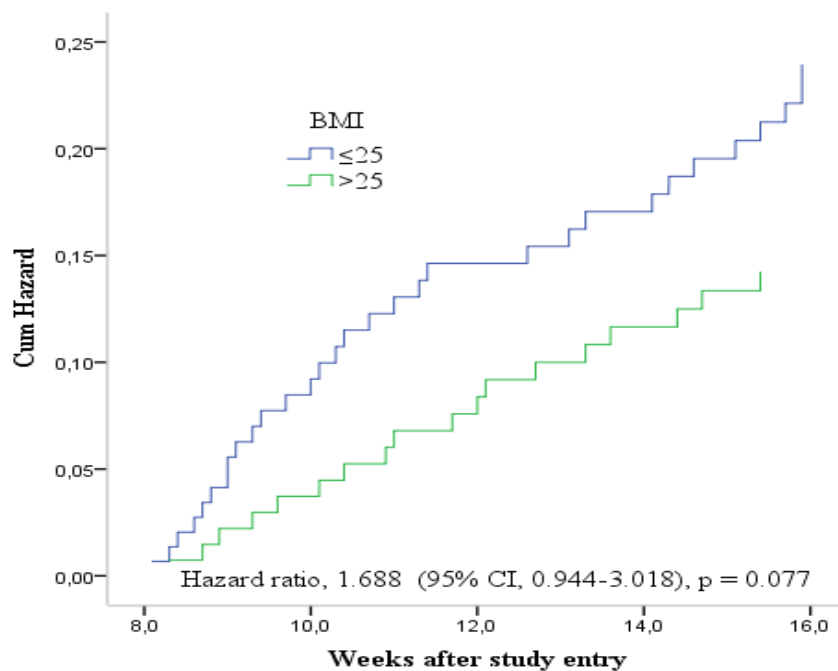
ჩატარდა კაპლან - მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგრძლივობის კოეფიციენტის (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) ანალიზი რანდომიზაციისას სხეულის მასის ინდექსის მახვენებლების მიხედვით. BMI დონის მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: პირველი ჯგუფი - BMI ≤ 25 Kg/m<sup>2</sup> და მეორე ჯგუფი - BMI > 25 Kg/m<sup>2</sup> (ფიგურა 30).

ფიგურა 30. კაპლან-მეიერის სიცოცხლის ხანგრძლივობის მრუდები რანდომიზაციისას BMI-ის დონის მიხედვით



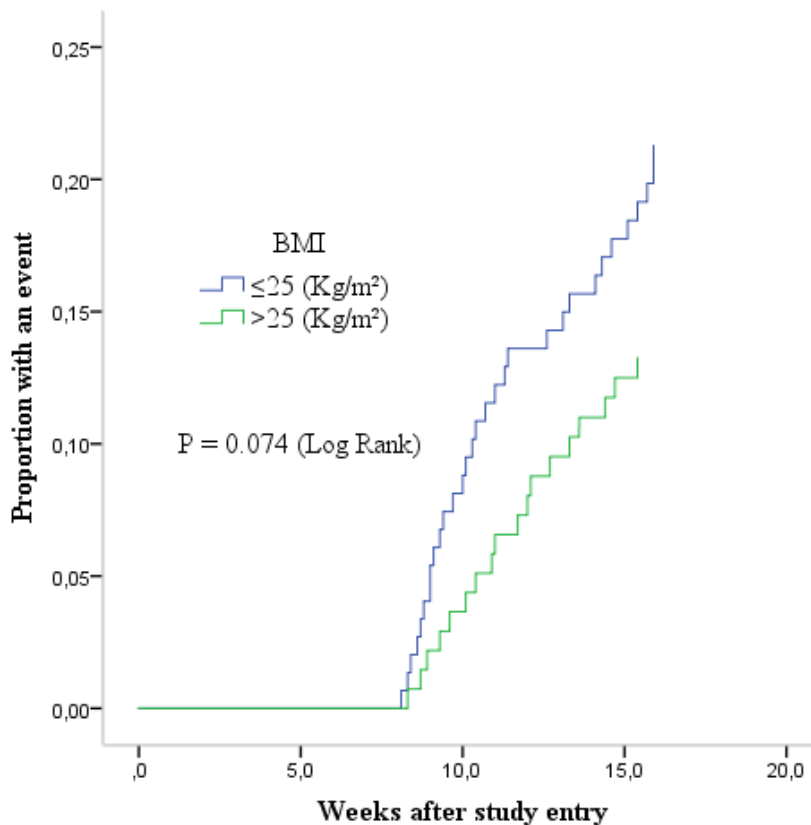
განალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (ფიგურა 31).

ფიგურა 31. კარდიოვასკულარული შემთხვევების კუმულაციური მყისიერი რისკები რანდომიზაციისას სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით



განალიზებულ იქნა კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური ალბათობა რანდომიზაციისას სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით (ფიგურა 32).

ფიგურა 32. კარდიოვასკულარული გართულებების განვითარების კუმულაციური სიხშირე რანდომიზაციისას სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით



### 3.3 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები C-რეაქტიული ცილის მონაცემებთან მიმართებაში

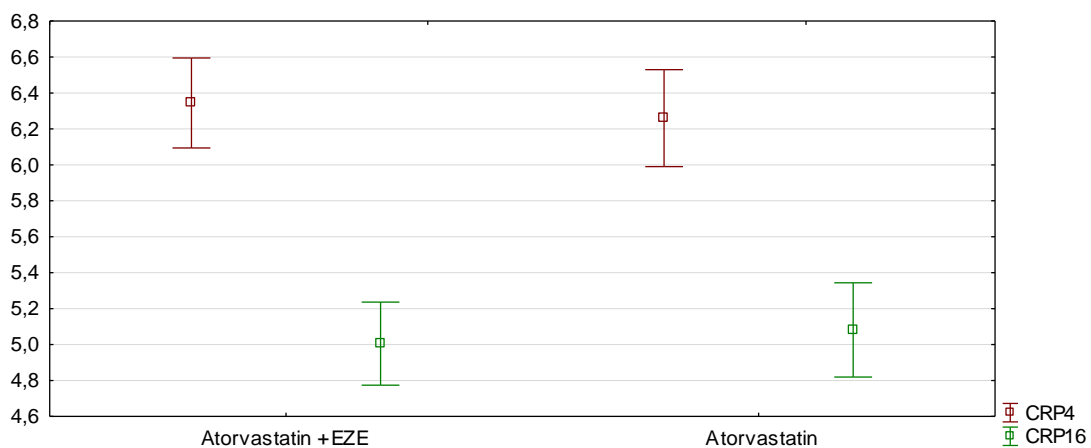
ჩვენი კვლევის ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების C-რეაქტიული ცილის (CRP) ბაზისურ მონაცემებს შორის, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა (ცხრილი 10 და ფიგურა 33) (105).

ცხრილი 10. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები რანდომიზაციის და კვლევის დასასრულს

პარამეტრი	Atorvastatin + Ezetimibe	Atorvastatin	P value (ჯგუფებს შორის)
	n = 146	n = 146	
რანდომიზაცია, მგ/ლ (mean ± SD)			
<b>CRP4</b>	6.34 ± 1.53	6.26 ± 1.65	0.6503
	n = 136	n = 127	
მე-16 კვირა, მგ/ლ (mean ± SD)			
<b>CRP16</b>	5.00 ± 1.39	5.08 ± 1.54	0.6646

შენიშვნა : CRP4 - C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები რანდომიზაციისას; CRP16 - C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები კვლევის დასასრულს; mean ± SD - საშუალო ± სტანდარტული გადახრა.

ფიგურა 33. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები რანდომიზაციისას და კვლევის დასასრულს (საშუალო ± სტანდარტული გადახრა)

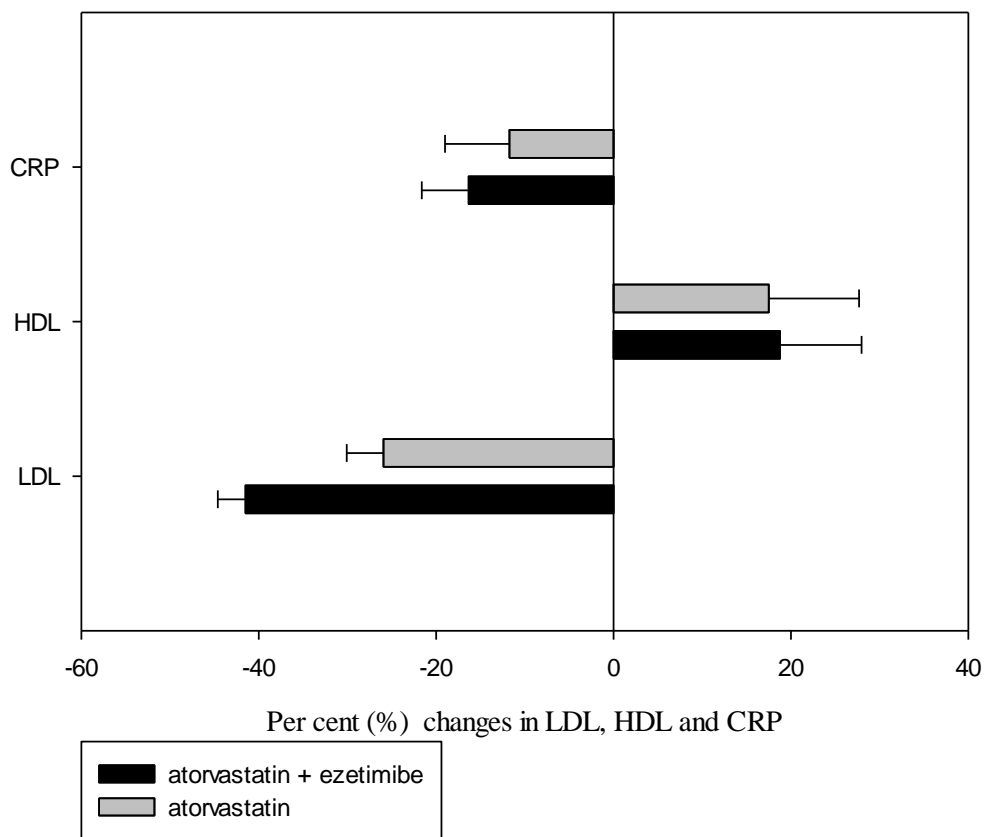


შენიშვნა: CRP4 - C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები რანდომიზაციისას; CRP16 - C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლები კვლევის დასასრულს.



ფიგურა 34-ში გაერთიანებულია დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის და C-რეაქტიული პროტეინის მაჩვენებლების პროცენტული ცვლილებები კვლევის მე-4 კვირიდან (რანდომიზაცია) მე-16 კვირის ჩათვლით (კვლევის დასარული).

ფიგურა 34. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის (LDL), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის (HDL) და C-რეაქტიული პროტეინის (CRP) პროცენტული მაჩვენებლები რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე



### 3.4. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები საერთო ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში

განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტების ერთი ჯგუფის საერთო ქოლესტეროლი, ვინც დებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციას (ძირითადი ჯგუფი), პაციენტების მეორე ჯგუფის საერთო ქოლესტეროლთან, ვინც

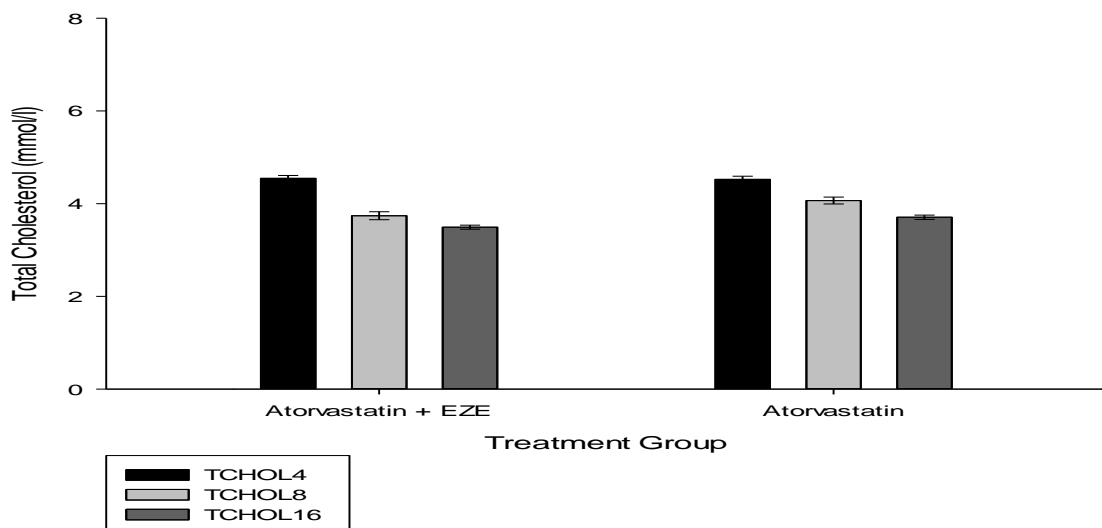
ღებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინს (საკონტროლო ჯგუფი) (ცხრილი 11 და ფიგურები 35, 36, 37). სულ რანდომიზდა 292 პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გექონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის - 135 ავადმყოფზე.

ცხრილი 11. საერთო ქოლესტეროლის განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზის (repeated measures ANOVA) შედეგები

დროის მომენტი	საკონტროლო ჯგუფი	ძირითადი ჯგუფი		
	TCHOL Mean (SE) N = 135	TCHOL Mean (SE) N = 141	Mean difference (95% CI)	P
რანდომიზაცია	4.53 (0.07)	4.55 (0.07)	-0.025 (-0.215, 0.164)	0.8
მე-8 კვირა	4.00 (0.08)	3.76 (0.08)	0.299 (0.073, 0.525)	0.01
მე-16 კვირა	3.70 (0.05)	3.50 (0.04)	0.213 (0.089, 0.338)	0.001

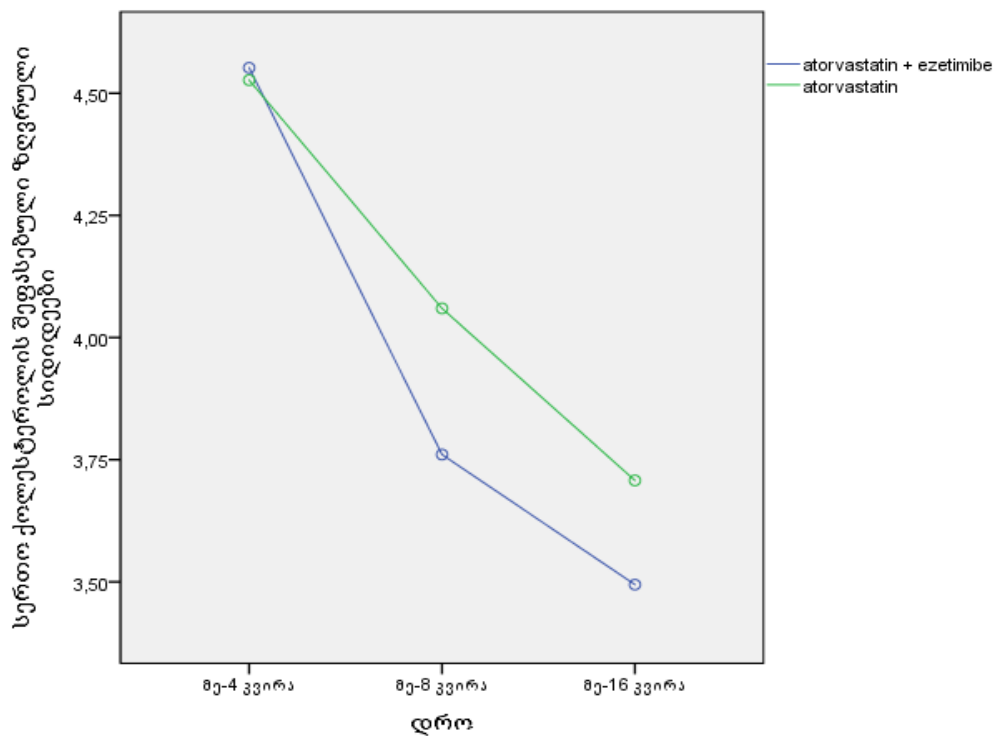
შენიშვნა: Mean (SE) - საშუალო (სტანდარტული შეცდომა). 95% CI - 95% სარწმუნოების ინტერვალი. შეფასებული, ზღვრული საშუალო სიდიდეები (estimated marginal means) არის ცხრილში მოცემული.

ფიგურა 35. ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების საერთო ქოლესტეროლის დონეები რანდომიზაციიდან კვლევის ბოლომდე

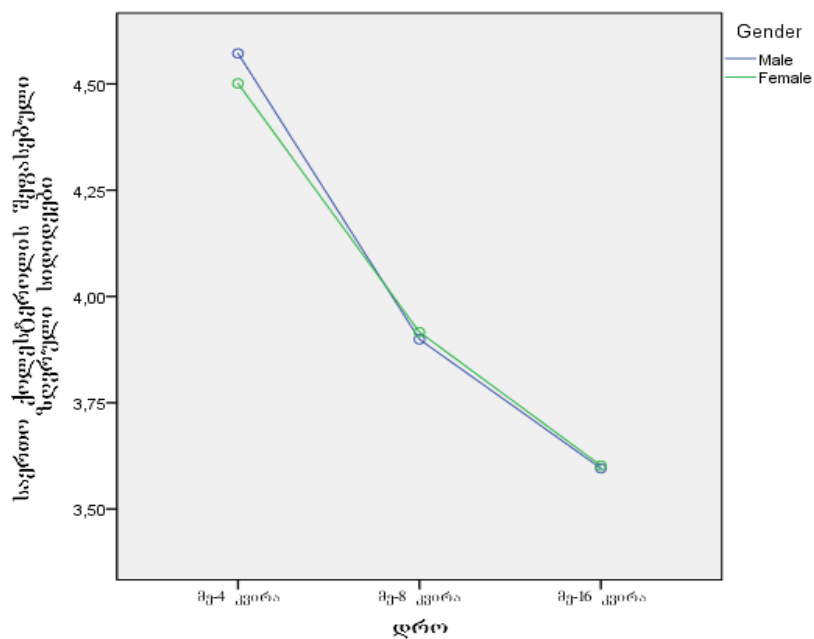


შენიშვნა: TCHOL4; 8; 16 საერთო ქოლესტეროლის დონეები კვლევის მე-4 მე-8 და მე-16 კვირას, 95% სარწმუნოების ინტერვალთან ერთად.

ფიგურა 36. საერთო ქოლესტეროლის პროფილის ზღვრული საშუალო სიდიდეების დიაგრამა დროისა და ჯგუფის მიხედვით



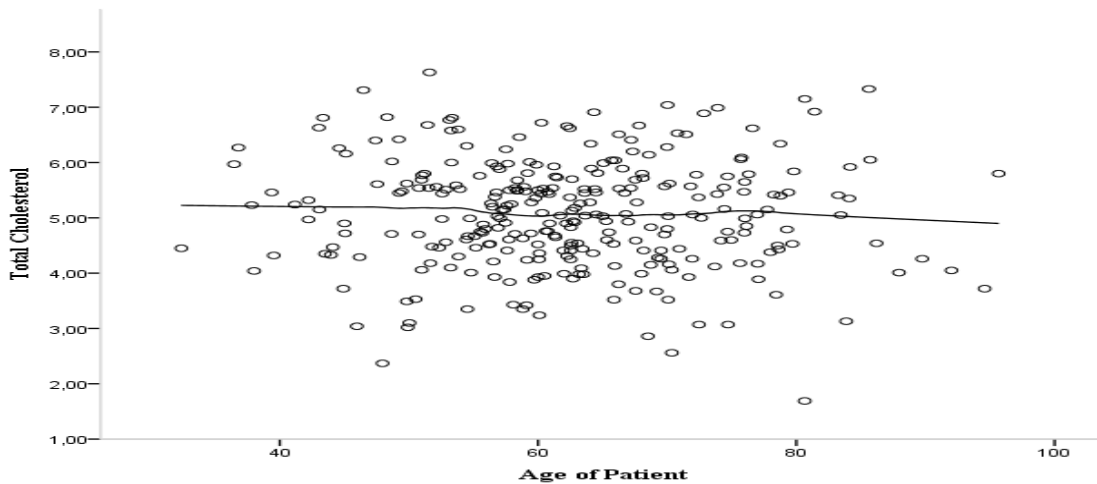
ფიგურა 37. TCHOL პროფილის ზღვრული საშუალო სიდიდეების დიაგრამა დროისა და სქესის მიხედვით



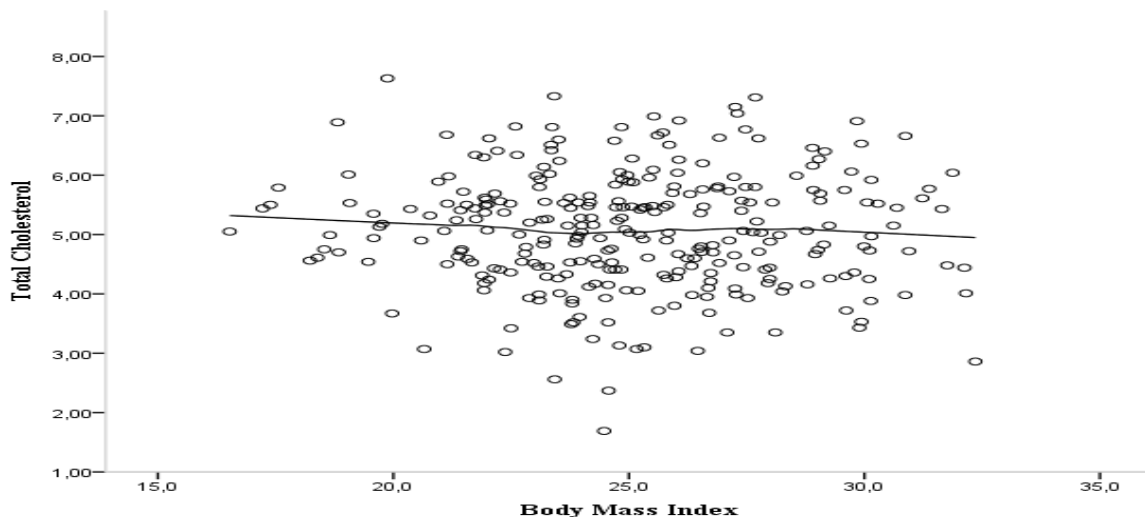
ჩატარდა კორელაციური ანალიზი რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლსა და პაციენტის ასაკს შორის ასოციაციის დასადგენად (ფიგურა 38).

ჩატარდა კორელაციური ანალიზი რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლსა და პაციენტის სხეულის მასის ინდექს (BMI) შორის ასოციაციის დასადგენად (ფიგურა 39).

ფიგურა 38. სკატერგრამა პაციენტის წლოვანებას და რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის

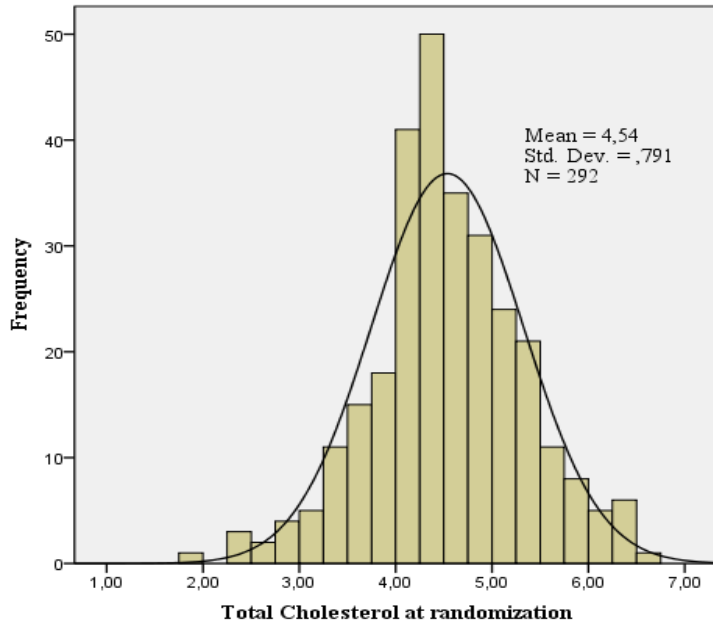


ფიგურა 39. სკატერგრამა პაციენტის სხეულის მასის ინდექსსა და რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის

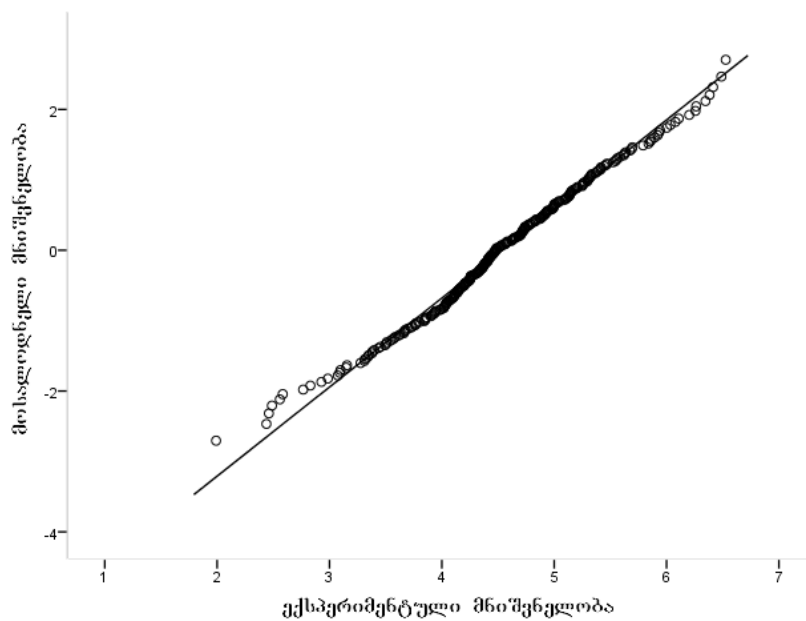


ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის განაწილების დასადგენად (ფიგურები 40, 41).

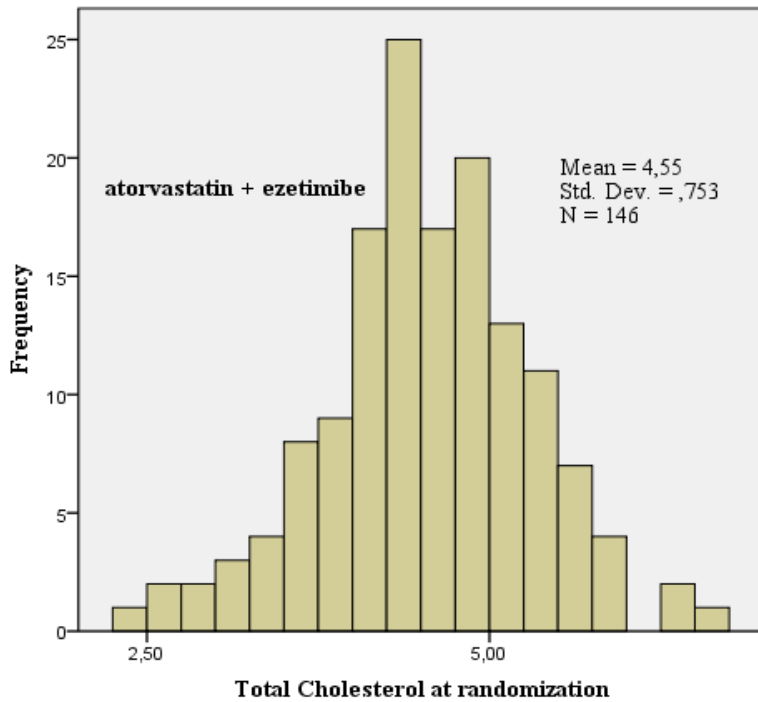
ფიგურა 40. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა



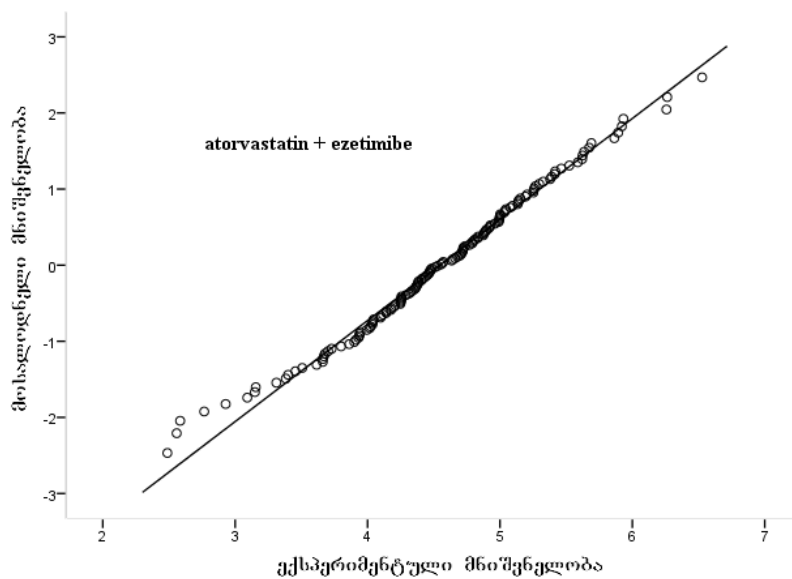
ფიგურა 41. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი



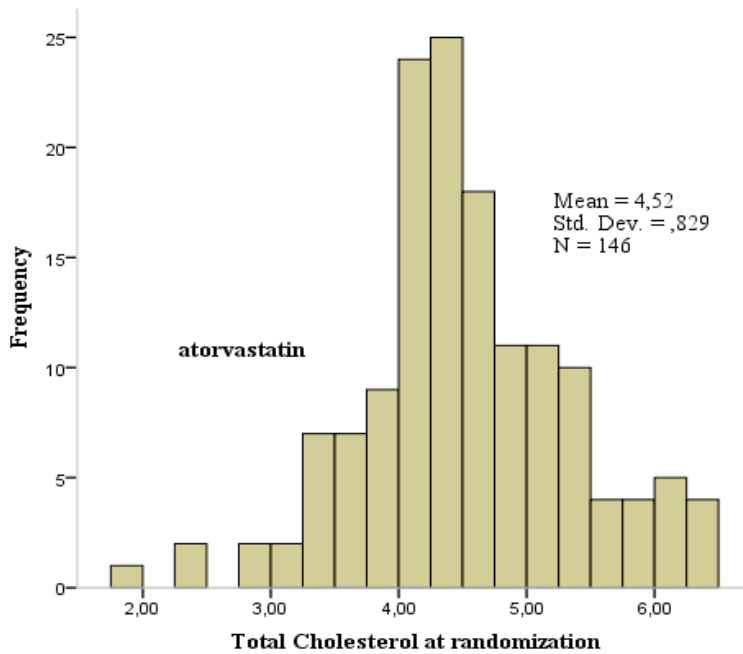
ფიგურა 42. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



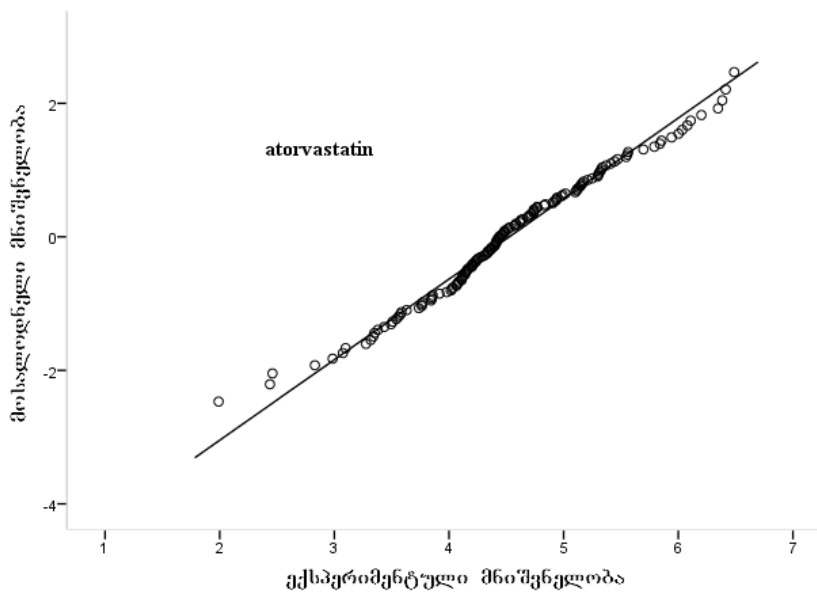
ფიგურა 43. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 44. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 45. რანდომიზაციისას, საერთო ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი ძირითად ჯგუფის პაციენტებში



**3.5. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში**

განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტების ერთი ჯგუფის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, ვინც ღებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციას (ძირითადი ჯგუფი), პაციენტების მეორე ჯგუფის მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლთან, ვინც ღებულობდა 16 კვირის განმავლობაში ატორვასტატინს (საკონტროლო ჯგუფი)(ცხრილი 12 და ფიგურები 46, 47). სულ რანდომიზდა 292 პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გვექონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის – 135 ავადმყოფზე.

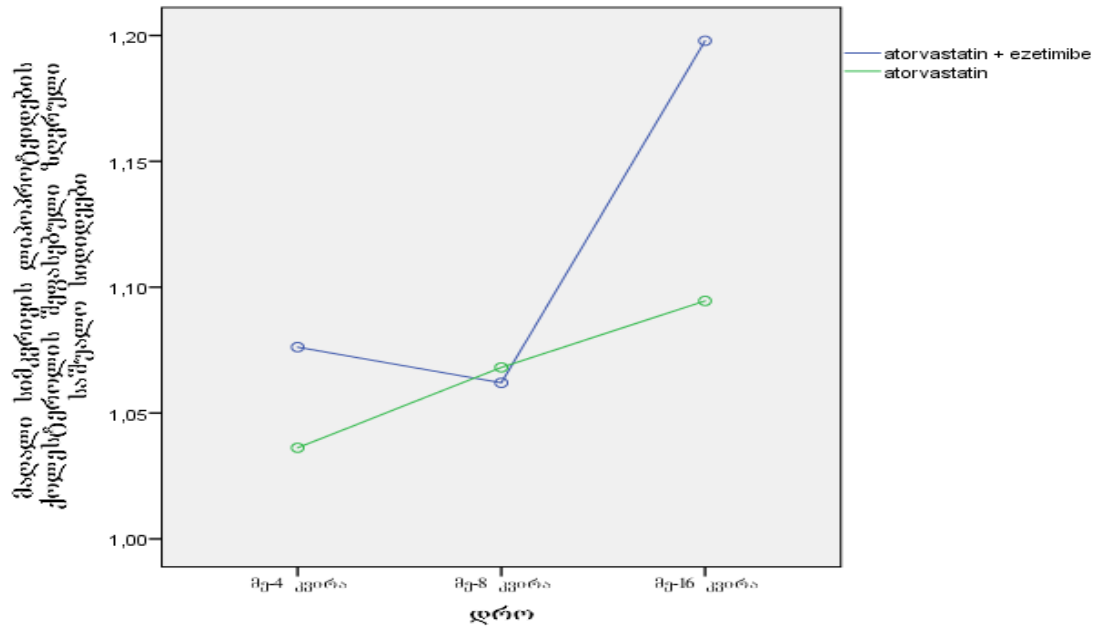
ცხრილი 12. HDL-C განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზის (repeated measures ANOVA) შედეგები

დროის მომენტი	საკონტროლო ჯგუფი	ძირითადი ჯგუფი	Mean difference (95% CI)	P
	HDL-C Mean (SE) N = 135	HDL-C Mean (SE) N = 141		
რანდომიზაცია	1.04 (0.02)	1.08 (0.02)	0.040 (-0.024, 0.104)	0.2
მე-8 კვირა	1.07 (0.02)	1.06 (0.02)	-0.006 (-0.072, 0.060)	0.9
მე-16 კვირა	1.10 (0.03)	1.20 (0.03)	0.103 (0.019, 0.187)	0.016

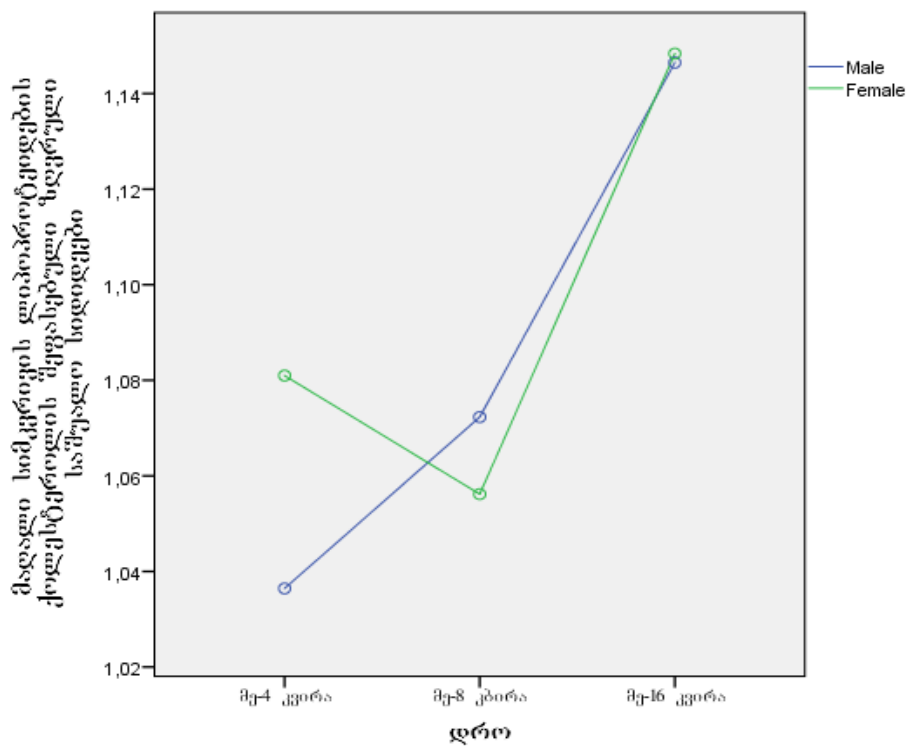
შენიშვნა: Mean (SE) - საშუალო (სტანდარტული შეცდომა). 95% CI – 95% სარწმუნოების ინტერვალი. შეფასებული, ზღვრული საშუალო სიდიდეები (estimated marginal means) არის ცხრილში მოცემული.



ფიგურა 46. HDL-C პროფილის ზღვრული საშუალო სიდიდეების დიაგრამა დროისა და ჯგუფის მიხედვით

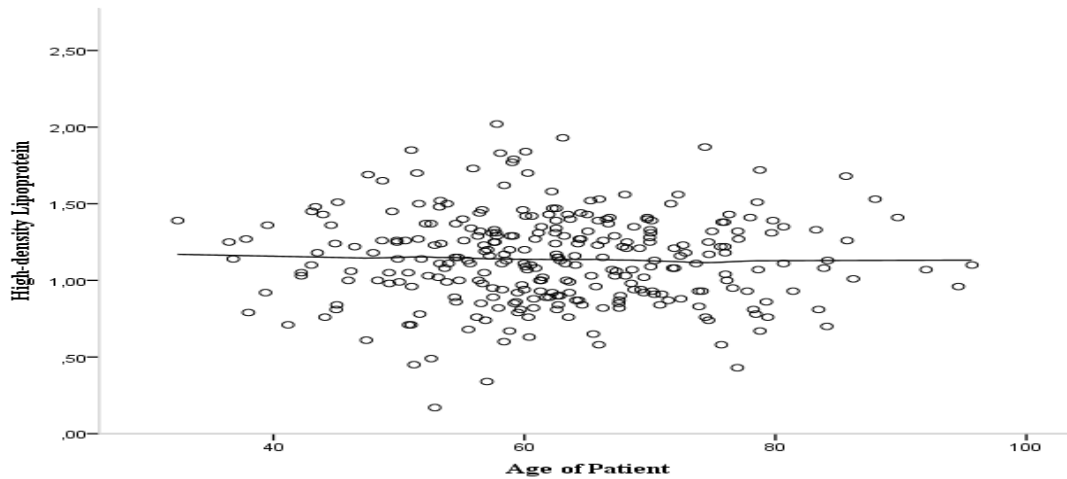


ფიგურა 47. HDL-C პროფილის ზღვრული საშუალო სიდიდეების დიაგრამა დროისა და სქესის მიხედვით



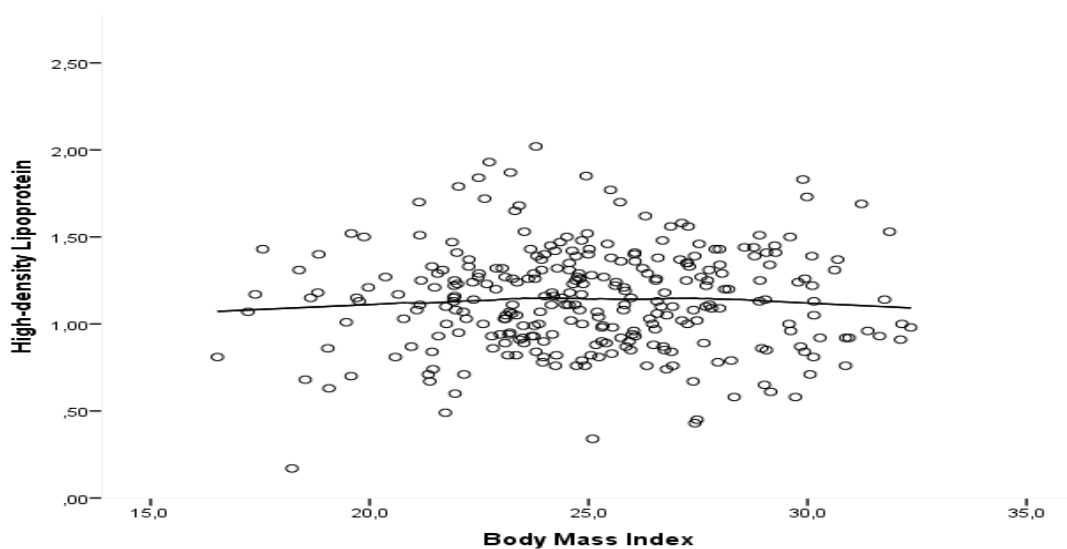
ჩატარდა კორელაციური ანალიზი რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს (HDL-C) და პაციენტის ასაკს შორის ასოციაციის დასაგენად (ფიგურა 48).

ფიგურა 48. სკატერგრამა პაციენტის წლოვანებას და რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის



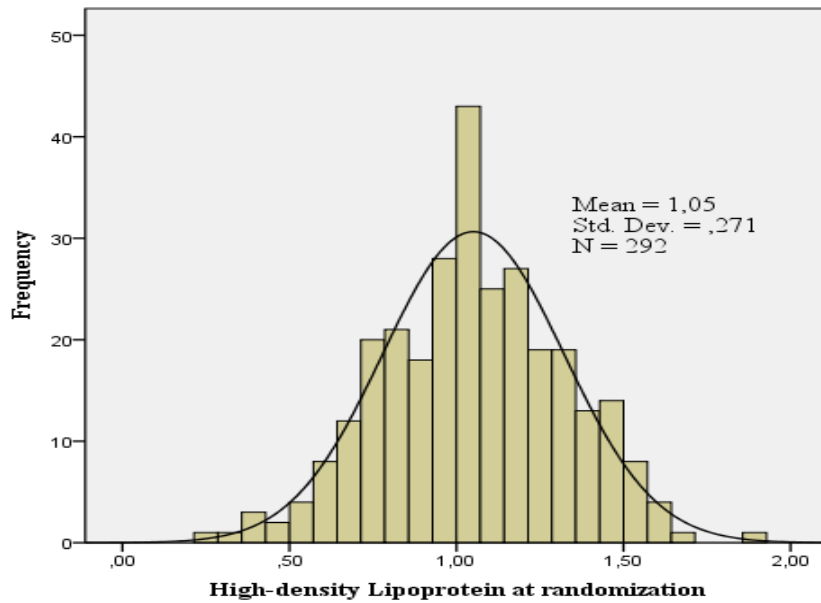
ჩატარდა კორელაციური ანალიზი რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელსა (HDL-C) და სხეულის მასის ინდექს (BMI) შორის ასოციაციის დასაგენად (ფიგურა 49).

ფიგურა 49. სკატერგრამა პაციენტის სხეულის მასის ინდექსსა და რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის

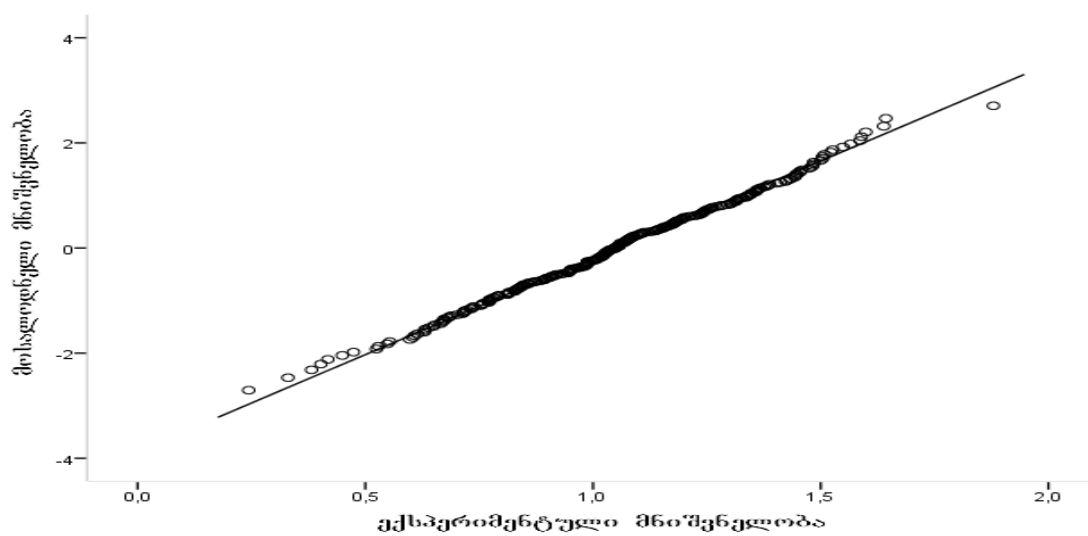


ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების დასადგენად (ფიგურები 50, 51, 52, 53, 54, 55).

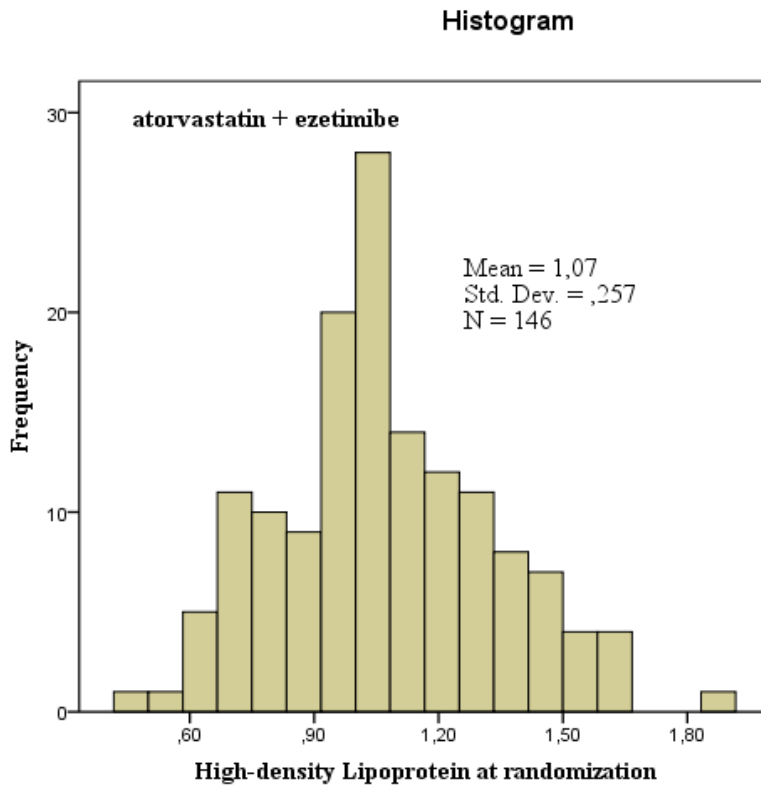
ფიგურა 50. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა



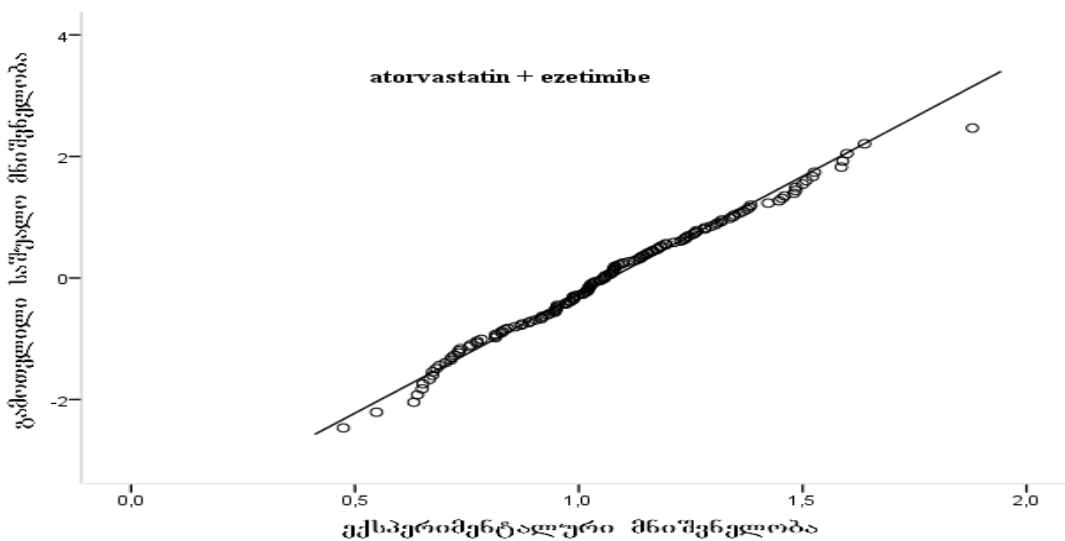
ფიგურა 51. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი



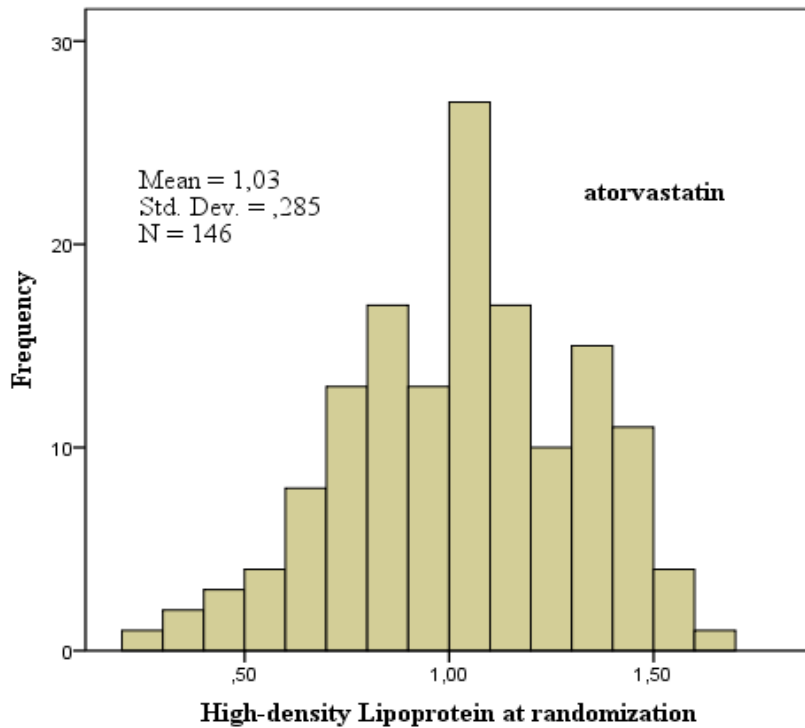
ფიგურა 52. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



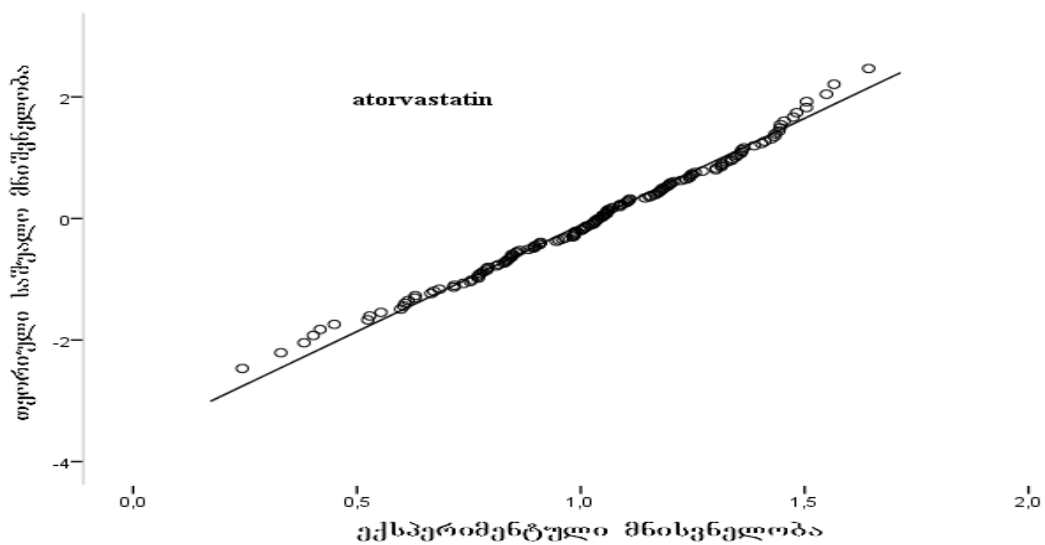
ფიგურა 53. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 54. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის განაწილების ჰისტოგრამა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 55. რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



**3.6. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგები ტრიგლიცერიდების მონაცემებთან მიმართებაში.**

გამოყენებული იქნა წყვილი კრიტერიუმების სტუდენტის t ტესტი ტრიგლიცერიდების მაჩვენებლების სარწმუნო შემცირების დასადგენად რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე, როგორც ძირითად, ისევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (ცხრილები 13, 14 და ფიგურა 56).

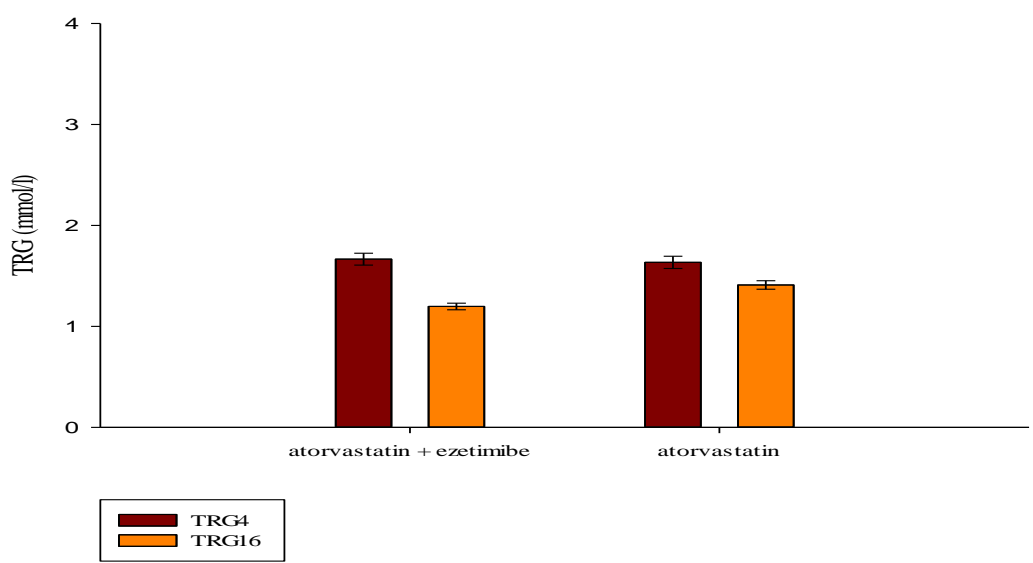
ცხრილი 13. ტრიგლიცერიდების დონეების (მმოლ/ლ) საშუალო მაჩვენებლები რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე ძირითად ჯგუფის პაციენტებში

	<i>მე-4 კვირა</i>	<i>მე-16 კვირა</i>	<i>Mean difference</i>		
	Mean (SD)	Mean (SD)	(95% CI)	P value	Effect size
<b>TG</b>	<b>1.64 (0.71)</b>	<b>1.20 (0.39)</b>	<b>-0.44 (-0.58, -0.30)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.54</b>

ცხრილი 14. ტრიგლიცერიდების დონეების (მმოლ/ლ) საშუალო მაჩვენებლები რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში

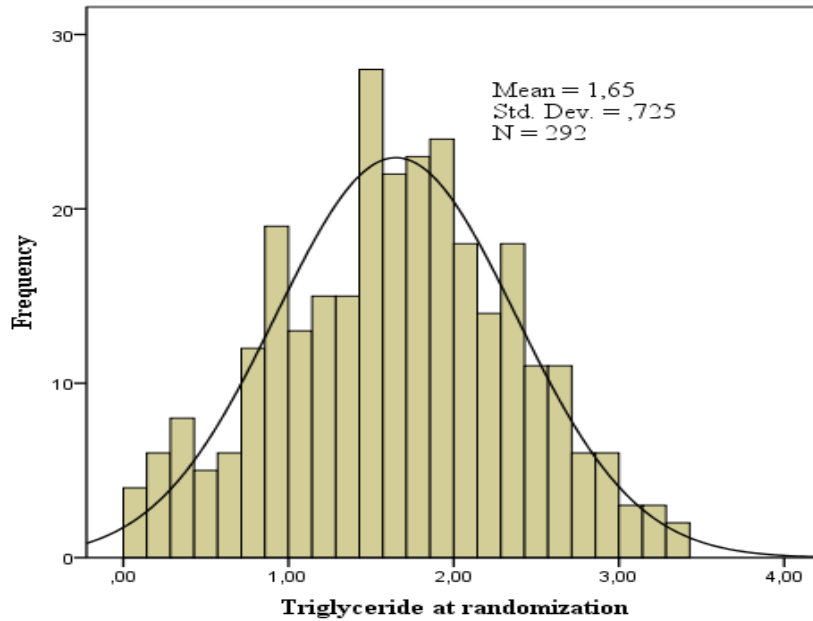
	<i>მე-4 კვირა</i>	<i>მე-16 კვირა</i>	<i>Mean difference</i>		
	Mean (SD)	Mean (SD)	(95% CI)	P value	Effect size
<b>TG</b>	<b>1.63 (0.74)</b>	<b>1.41(0.49)</b>	<b>-0.22(-0.37, -0.08)</b>	<b>0.003</b>	<b>-0.26</b>

ფიგურა 56. ტრიგლიცერიდების დონეების მაჩვენებლები რანდომიზაციიდან (TRG4) კვლევის დასასრულამდე (TRG16) ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში

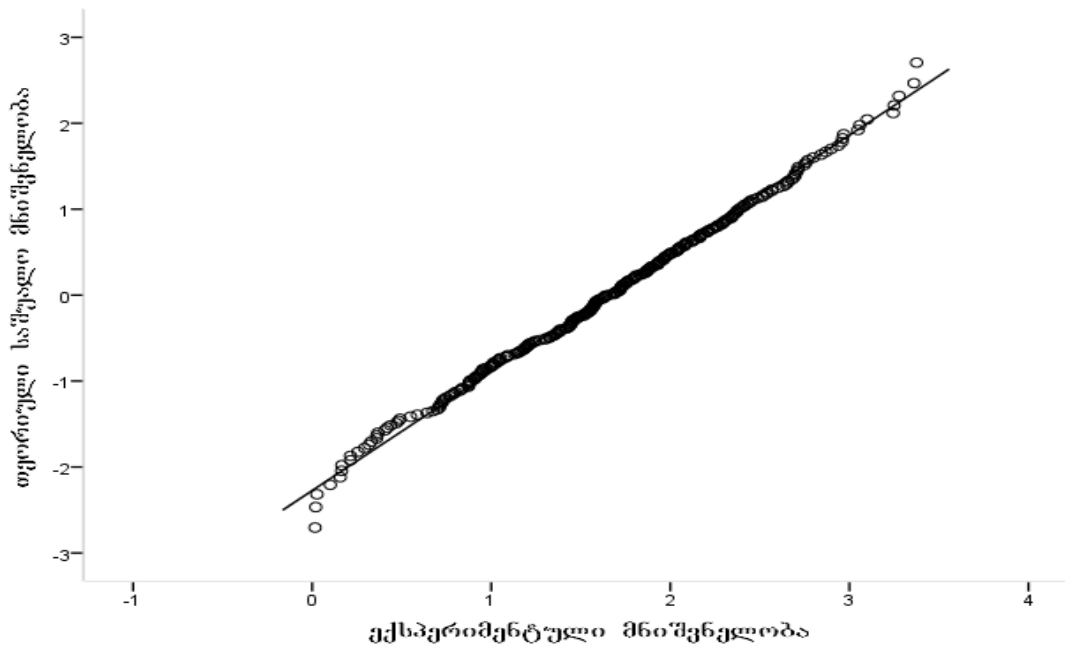


ჩატარდა სტატისტიკური ანალიზი რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების განაწილების დასადგენად (ფიგურები 57, 58, 59, 60, 61, 62).

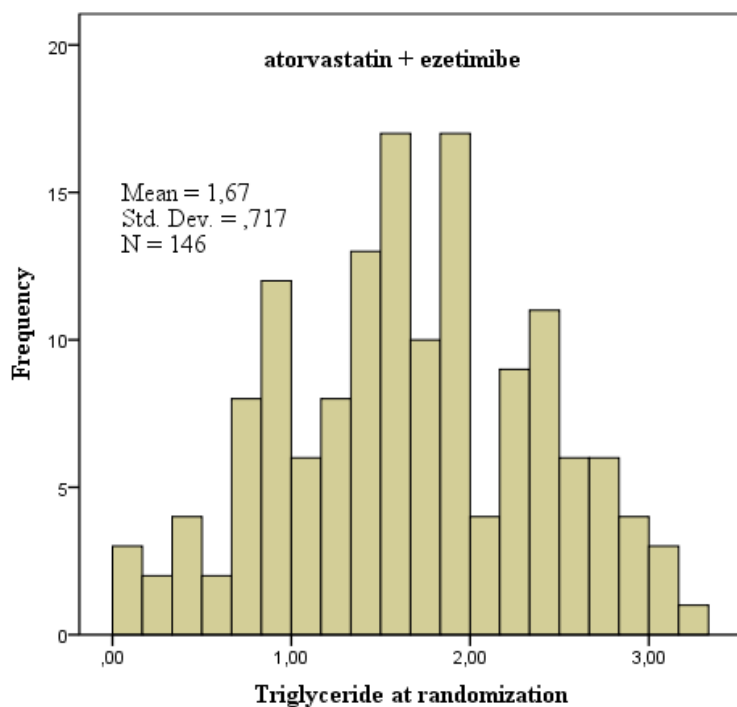
ფიგურა 57. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების განაწილების ჰისტოგრამა



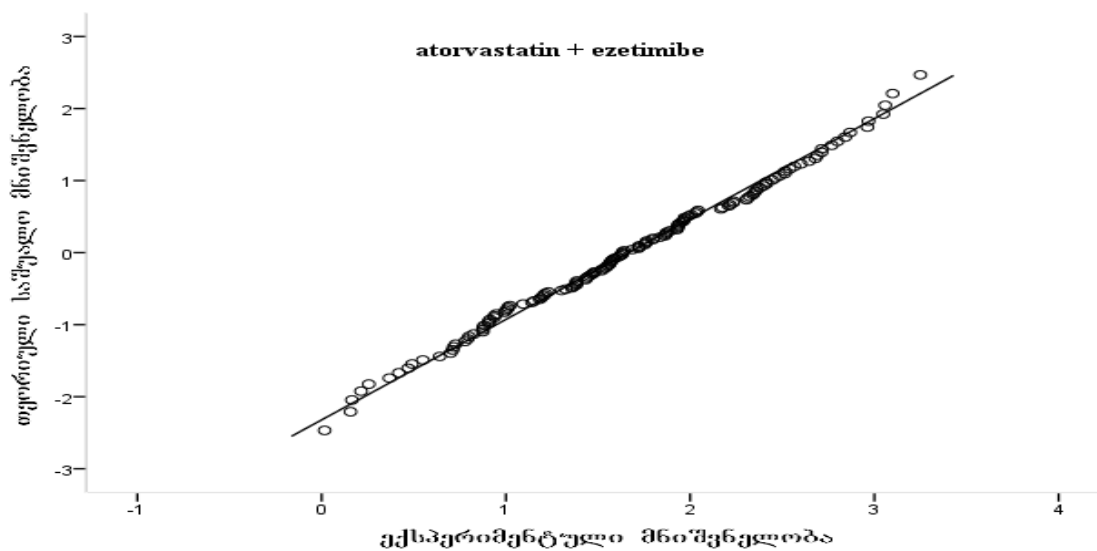
ფიგურა 58. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი



ფიგურა 59. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების განაწილების ჰისტოგრამა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში

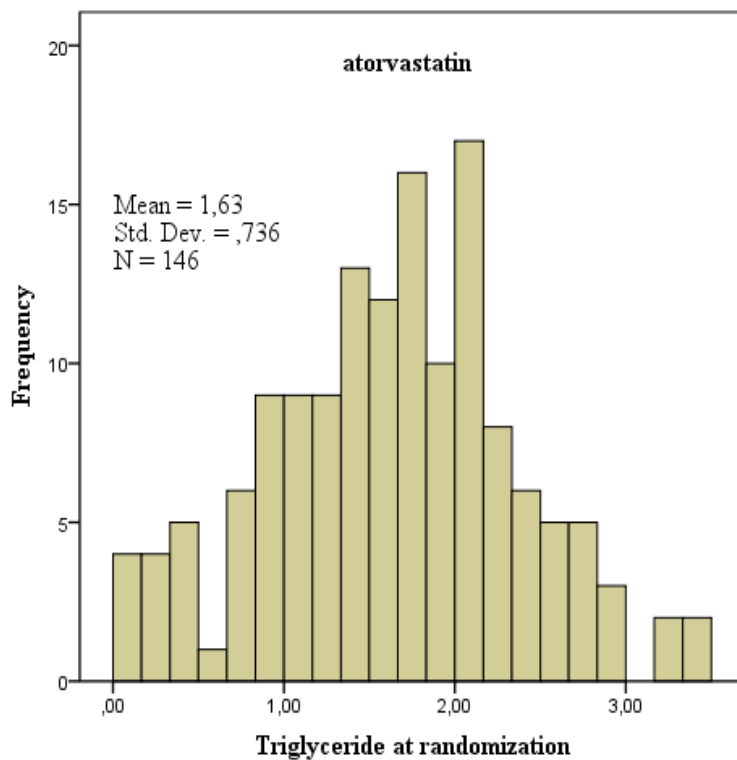


ფიგურა 60. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში

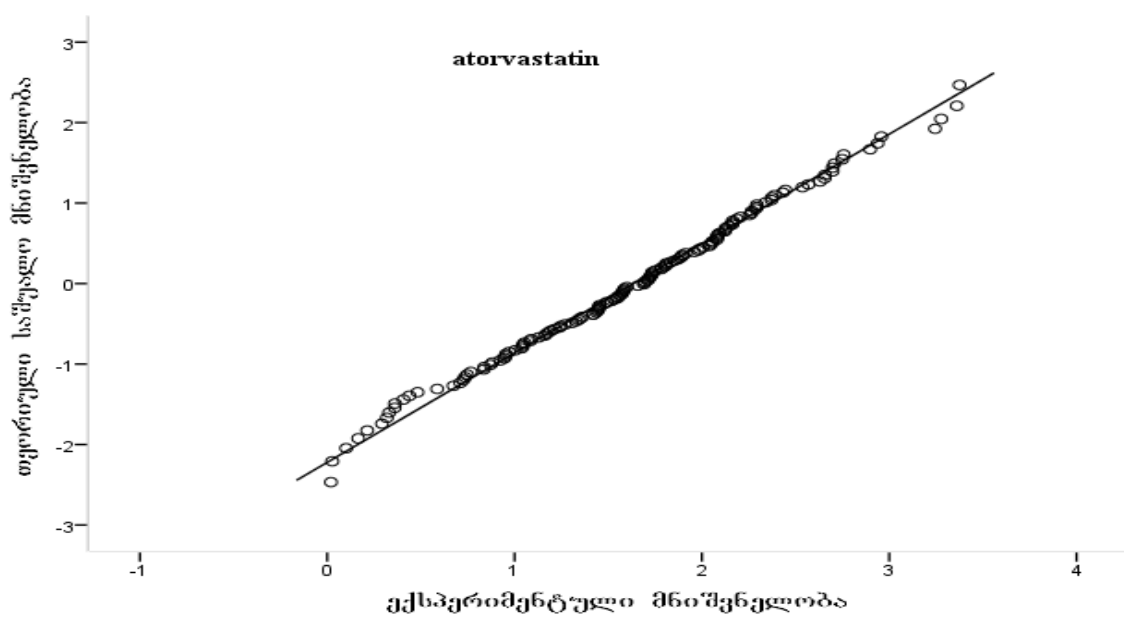




ფიგურა 61. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების განაწილების ჰისტოგრამა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



ფიგურა 62. რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების ნორმალური განაწილების Q-Q გრაფიკი საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში



## თავი 4

### შედგების განხილვა

#### 4.1. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა LDL-C-ს მონაცემებთან მიმართებაში

განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა ძირითადი ჯგუფის პაციენტების დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლთან (ცხრილი 7 და ფიგურა 8). სულ რანდომიზდა 292 პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გვქონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის - 135 ავადმყოფზე. მაუჩლის (Mauchly) ტესტი გვიჩვენებდა, რომ პროგნოზირებული სფერულობა დარღვეული იყო, ამიტომ ჰიუნ ფელდტის (Huynh Feldt) კორეგირებული ტესტი იქნა აღწერილი. დროსა და კვლევის ჯგუფებს შორის აღინიშნა მნიშვნელოვანი ურთიერთზემოქმედება ( $F [1.52, 414.41]=14.12, P<0.0001$ ). პოსტ ჰოკ შედარებითი ანალიზით ჩანს, რომ რანდომიზაციის დროს, კვლევის ჯგუფების პაციენტების LDL-C მაჩვენებლებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა ( $P=0.133$ ). სამაგიეროდ, მე-8 და მე-16 კვირას, კვლევის ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა, სადაც ძირითად ჯგუფის პაციენტებში LDL-C დაბალი დონე დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით ( $P = 0.002$  და  $P < 0.001$ , შესაბამისად).

ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებში, კაცებსა და ქალებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა LDL-C16 მაჩვენებელთან (დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის დონე კვლევის დასასრულს) მიმართებაში (ცხრილი 5 და რიგი C ; ცხრილი 5 და რიგი D). თუმცა, თვითონ ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების ავადმყოფებს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა LDL-C16 მაჩვენებელთან დაკავშირებით (ცხრილი 5 და რიგი E და ფიგურა 7).

მე-6 ცხრილში წარმოდგენილი არის მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის

არაკორექტირებული საშუალო მაჩვენებლები (unadjusted mean) კვლევის დამთავრების დროს, სქესთან და სამკურნალო ჯგუფებთან მიმართებაში. F-ის და P-ის მნიშვნელობები მიღებულია ორ-ფაქტორიანი ანოვას მეთოდით (two-way ANOVA). ამ ანალიზის მიხედვითაც კაცებსა და ქალებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნებოდა, მე-16 კვირის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის დონესთან დაკავშირებით. წყვილი კონტრასტების (pairwise contrasts) ანალიზის მიხედვით კაცებისა და ქალების მარგინალურ საშუალო მაჩვენებლებს შორის განსხვავება იყო 0.006 mmol/l (95% CI -0.09, 0.1, P=0.906). თუმცა, ამ შემთხვევაშიც, თვითონ ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა, მე-16 კვირის დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელთან მიმართებაში - 0.31 mmol/l (95%CI 0.22, 0.40, P<0.001). პოლინომიალური კონტრასტული ანალიზით (polynomial contrast) ჩანს, რომ კვლევის დასასრულს სამკურნალო ჯგუფებსა (ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფები) და LDL-C-ს მაჩვენებლებს შორის მნიშვნელოვანი ხაზოვანი ტრენდი (linear trend) აღინიშნებოდა (P<0.001).

მეცხრე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის წლოვანებასა და რანდომიზაციის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა (n = 292, r = + 0.057, p = 0.332).

მეათე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის სხეულის მასის ინდექსსა და რანდომიზაციის დროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა (n = 292, r = + 0.022, p = 0.707).

რანდომიზაციისას დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური (გაუსის) განაწილება დადასტურდა შემდეგი დიაგრამებით: (ფიგურები 11, 12, 13, 14, 15, 16).

#### **4.2. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა სიცოცხლის ხანგძლივობის მონაცემებთან მიმართებაში**

ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით, პირველადი კომბინირებული საბოლოო წერტილის (კარდიოვასკულარული სიკვდილიანობის, არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, არასტაბილური სტენოკარდიის [რომელიც მოითხოვს განმეორებით

ჰოსპიტალიზაციას], ურგენტული რევასკულარიზაციის [რანდომიზაციიდან არანაკლებ 30 დღის შემდეგ] და ინსულტის კომბინაცია) რაოდენობის შემცირება მოხდა. 16 კვირის განმავლობაში აბსოლუტური რისკი შემცირდა 13%-ით ( $P=0.005$ ). ესე იგი, ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის ჯგუფში პირველადი საბოლოო წერტილი განუვითარდათ პაციენტების 11%-ს, ხოლო ატორვასტატინის ჯგუფში – ავადმყოფების 24%-ს (ცხრილი 8 და ფიგურა 17ა).

კაპლან-მეიერის გართულების გარეშე მიმდინარე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტი (Kaplan–Meier event-free cumulative survival rate) მე-16 კვირის ბოლოს ძირითად ჯგუფის ავადმყოფებში (ატორვასტატინი + ეზეტიმიბი) იყო 88.1%, ხოლო საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში (ატორვასტატინი) – 77 % (გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა (hazard ratio): 0.476, 95 % სარწმუნოების ინტერვალი: 0.265 – 0.858;  $P=0.014$ ) (ფიგურა 17 ბ).

ძირითადი ჯგუფის 79 კაცის კაპლან-მეიერის გართულების გარეშე კუმულაციური სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტი იყო 86 %, ხოლო ამავე ჯგუფის 67 ქალის კი – 91 % ( $p=0.360$  [log rank]). საკონტროლო ჯგუფის 78 კაცის კაპლან-მეიერის გართულების გარეშე კუმულაციური გადარჩენის კოეფიციენტი იყო 79%, ხოლო ამავე ჯგუფის 68 ქალის კი – 75 % ( $p=0.611$  [log rank]). ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების გაერთიანების შემთხვევაშიც, კაცებისა და ქალების სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტებს შორის განსხვავება ლოგ რანკის ტესტის მიხედვით, სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო ( $P=0.896$ ) (ფიგურა 18, 19, 20 და ცხრილი 9).

#### 4.3 მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა C-რეაქტიული ცილის მონაცემებთან მიმართებაში

ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების C-რეაქტიული ცილის (CRP) ბაზისურ მონაცემებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა (ცხრილი 10 და ფიგურა 33).

ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებში CRP მაჩვენებელი საწყის მონაცემთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ 21 % შემცირდა ( $P < 0.0001$ ). ასევე, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებშიც, CRP მაჩვენებელი საწყის მონაცემთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ 19 % შემცირდა ( $P < 0.0001$ ). მიუხედავად ამისა, პირველი და მეორე ჯგუფის ავადმყოფების CRP-ის

მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა ( $P = 0.6646$ ) (ცხრილი 10 და ფიგურა 33).

ფიგურა 34-ზე წარმოდგენილია დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის, მაღალი სიმკვრივის ქოლესტეროლის და C-რეაქტიული პროტეინის მაჩვენებლების პროცენტული ცვლილებები (%) რანდომიზაციიდან კვლევის დასასრულამდე, სადაც ნათლად ჩანს, რომ მხოლოდ LDL-C-ს მონაცემებთან მიმართებაში აღინიშნება ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება.

#### **4.4. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა საერთო ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში**

განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა ძირითადი ჯგუფის პაციენტების საერთო ქოლესტეროლი, საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების საერთო ქოლესტეროლთან (საკონტროლო ჯგუფი)(ცხრილი 11 და ფიგურები 35, 36, 37). სულ რანდომიზდა 292 პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გვქონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის - 135 პაციენტზე. მაუჩლის (Mauchly) ტესტი გვიჩვენებდა, რომ პროგნოზირებული სფერულობა დარღვეული იყო, ამიტომ ჰიუნ ფელდტის (Huynh Feldt) კორექტირებული ტესტი იქნა აღწერილი. დროსა და ჯგუფების სერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის აღინიშნა ურთიერთზემოქმედება ( $F [1.84, 503.52]=3.15, P<0.048$ ) და საერთო ეფექტის ზომის მაჩვენებლის მიხედვით 0.011 (პარციალური  $\eta^2$ ) დადგინდა, რომ მხოლოდ 1.1% ცდომილებების ვარიაციისა აიხსნებოდა დროის სხვადასხვა პერიოდით.

პოსტ ჰოკ შედარებითი ანალიზით ჩანს, რომ რანდომიზაციის დროს, კვლევის ჯგუფების პაციენტების საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა ( $P=0.8$ ). სამაგიეროდ, მე-8 და მე-16 კვირას კვლევის ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდა, სადაც ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში საერთო ქოლესტეროლის დაბალი დონე დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით ( $P=0.01$  და  $P=0.001$ , შესაბამისად). დაბალი ქოლესტეროლის პროფილის დიაგრამა გვიჩვენებს

ზღვრულ საშუალო სიდიდეებს. გრაფიკიდან ჩანს, რომ რანდომიზაციისას (მე-4 კვირას) ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის განსხვავება უმნიშვნელო იყო. დროის განმავლობაში ორივე ჯგუფის პაციენტების საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელი მცირდება, თუმცა მე-8 და მე-16 კვირას ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის, მნიშვნელოვანი განსხვავება ნათლად გამოიხატა. გრაფიკები ერთმანეთს კვეთენ და თითქმის პარალელურები არიან, რაც მცირე ურთიერთზემოქმედებაზე მიუთითებს (ფიგურა 36).

37-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ რანდომიზაციისას (მე-4 კვირას) ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში სქესის მიხედვით, საერთო ქოლესტეროლის მონაცემებს შორის განსხვავება უმნიშვნელო იყო. დროის განმავლობაში, ორივე სქესში საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელი მცირდება, თუმცა მე-8 და მე-16 კვირას, ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში, სქესის მიხედვით საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნა. გრაფიკები ერთმანეთს კვეთენ და თითქმის პარალელურები არიან, რაც მცირე ურთიერთზემოქმედებაზე მიუთითებს (ფიგურა 37).

38-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის წლოვანებასა და რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა ( $n = 292, r = -0.043, p = 0.465$ ).

39-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის სხეულის მასის ინდექსა და რანდომიზაციის დროს საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა ( $n = 292, r = -0.037, p = 0.525$ ).

რანდომიზაციისას საერთო ქოლესტეროლის ნორმალური (გაუსის) განაწილება დადასტურდა შემდეგი დიაგრამებით: (ფიგურები 40, 41, 42, 43, 44, 45).

#### **4.5. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მონაცემებთან მიმართებაში**

განმეორებითი გაზომვების დისპერსიული ანალიზით (repeated measures ANOVA) შედარებულ იქნა ძირითადი ჯგუფის პაციენტების მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლი, საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფების HDL ქოლესტეროლთან, (ცხრილი 12 და ფიგურები 46, 47). სულ რანდომიზდა 292

პაციენტი; აქედან 146 ავადმყოფი ძირითად ჯგუფში იყო, ხოლო პაციენტთა მეორე ნახევარი - საკონტროლო ჯგუფში. დროის ყველა მომენტისთვის სრულყოფილი მონაცემები გვქონდა ძირითადი ჯგუფის 141 ავადმყოფზე და საკონტროლო ჯგუფის - 135 პაციენტზე. მაუხლის (Mauchly) ტესტის ანალიზიდან გამომდინარეობდა, რომ პროგნოზირებული სფერულობა დარღვეული იყო, ამიტომ ჰიუნ ფელდტის (Huynh Feldt) კორექტირებული ტესტი იქნა აღწერილი. დროსა და კვლევის ჯგუფების HDL-C-ის მაჩვენებლებს შორის აღინიშნა ურთიერთზემოქმედება ( $F [1.90, 522.61]=2.36, P<0.098$ ) და საერთო ეფექტის ზომის მაჩვენებლის 0.009 (პარციალური  $\eta^2$ ) მიხედვით დადგინდა, რომ მხოლოდ 0.9% ცდომილებების ვარიაციისა აიხსნება დროის სხვადასხვა პერიოდით.

პოსტ ჰოკ შედარებითი ანალიზით ჩანს, რომ რანდომიზაციის დროს და მე-8 კვირას, კვლევის ჯგუფების HDL-C-ის მაჩვენებლებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა ( $P=0.2$  და  $P=0.9$  შესაბამისად). სამაგიეროდ, მე-16 კვირას კვლევის ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა, სადაც ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში HDL ქოლესტეროლის მაღალი დონე დაფიქსირდა საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებთან შედარებით ( $P=0.016$ ). მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის პროფილის დიაგრამა გვიჩვენებს ზღვრულ საშუალო სიდიდეებს. გრაფიკიდან ჩანს, რომ რანდომიზაციისას (მე-4 კვირას) ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის განსხვავება უმნიშვნელო იყო. დროის განმავლობაში, მე-8 კვირის ჩათვლით, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებელი იზრდება, ხოლო ძირითადის ჯგუფის ავადმყოფების HDL-C კი მცირდება; მე-8 კვირიდან ძირითადი ჯგუფის HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებელმა დაიწყო ზრდა და მე-16 კვირას, ძირითად და საკონტროლო ჯგუფების პაციენტების HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის, მნიშვნელოვანი განსხვავება ნათლად გამოვლინდა. გრაფიკები ერთმანეთს კვეთენ და პარალელურები არ არიან, რაც ურთიერთზემოქმედებაზე მიუთითებს (ფიგურა 46).

47-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ რანდომიზაციისას, ძირითადი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში სქესის მიხედვით, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნებოდა. დროის განმავლობაში, მე-8 კვირის ჩათვლით, ქალებში HDL



ქოლესტეროლის მაჩვენებელი მცირდება, ხოლო კაცებში – იზრდება; მე-8 კვირიდან ქალებში HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებელმა დაიწყო ზრდა და შესაბამისად მე-16 კვირას მნიშვნელოვანი გენდერული განსხვავება HDL ქოლესტეროლის მაჩვენებლებს შორის არ გამოვლინდა. გრაფიკები ერთმანეთს კვეთენ და თითქმის პარალელურები არიან, რაც მცირე ურთიერთ-ზემოქმედებაზე მიუთითებს (ფიგურა 47).

48-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის წლოვანებასა და რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა ( $n = 292, r = -0.019, p = 0.752$ ).

49-ე ფიგურიდან ჩანს, რომ პაციენტის სხეულის მასის ინდექსსა და რანდომიზაციის დროს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის მაჩვენებელს შორის ასოციაცია არ აღინიშნებოდა ( $n = 292, r = +0.017, p = 0.766$ ).

რანდომიზაციისას, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტეროლის ნორმალური (გაუსის) განაწილება დადასტურდა შემდეგი დიაგრამებით: (ფიგურები 50, 51, 52, 53, 54, 55).

#### **4.6. მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური თერაპიის შედეგების განხილვა ტრიგლიცერიდების მონაცემებთან მიმართებაში**

წყვილი კრიტერიუმების სტუდენტის t ტესტის მონაცემების მიხედვით ჩანს, რომ ძირითად ჯგუფში, ნიმუშის წყვილებს შორის საშუალო სხვაობა (mean paired difference) იყო -0.44 და ჩვენ 95%-ით ვართ დარწმუნებული, რომ პოპულაციის წყვილებს შორის საშუალო სხვაობის (mean paired difference) მნიშვნელობა -0.58 და -0.30 მაჩვენებლებს შორის არის მოთავსებული [ $t(140) = -6.40; p < 0.001$ ], რაც ნიშნავს რომ თუ ნულოვანი ჰიპოთეზა არის მართალი, მაშინ ამ ციფრის მიღების ალბათობა 1000-ში ერთზე ნაკლები უნდა იყოს. ეს კიდევ იმდენად ნაკლებად არის სავარაუდო, რომ შეგვეძლია დავასკვნათ, რომ ძირითად ჯგუფის პაციენტებში ტრიგლიცერიდების დონეებს შორის სხვაობა, რანდომიზაციისა და კვლევის დასასრულს, არჩევის ცდომილებით (sampling error) არ უნდა იყოს გამოწვეული (ცხრილი 13 და ფიგურა 56).

წყვილი კრიტერიუმების სტუდენტის t ტესტის მონაცემების მიხედვით ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში, ნიმუშის წყვილებს შორის საშუალო სხვაობა არის -0.22 და ჩვენ 95%-ით ვართ დარწმუნებული, რომ პოპულაციის წყვილებს შორის



საშუალო სხვაობის მნიშვნელობა  $-0.37$  და  $-0.08$  მაჩვენებლებს შორის არის მოთავსებული  $[t(134) = -3.02; p = 0.003]$ , რაც ნიშნავს, რომ თუ ნულოვანი ჰიპოთეზა არის მართალი, მაშინ ამ ციფრის მიღების ალბათობა 1000-ში სამზე ნაკლები უნდა იყოს. ეს კიდევ იმდენად ნაკლებად არის სავარაუდო, რომ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში ტრიგლიცერიდების მაჩვენებლებს შორის სხვაობა, რანდომიზაციასა და კვლევის დასასრულს, არჩევის ცდომილებით (sampling error) არ უნდა იყოს გამოწვეული (ცხრილი 14 და ფიგურა 56).

რანდომიზაციისას, ტრიგლიცერიდების ნორმალური (გაუსის) განაწილება დადასტურდა შემდეგი დიაგრამებით: (ფიგურები 57, 58, 59, 60, 61, 62).

ჩვენი კვლევის მთავარი შედეგები მოკლედ, არის შემდეგი: 1) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, მნიშვნელოვნად შეამცირა (13%-ით კარდიოვასკულარული სიკვდილის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, არასტაბილური სტენოკარდიის და არაფატალური ინსულტის ძირითადი, კომბინირებული საბოლოო წერტილები; გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა [Hazard ratio]: 0.476, 95 % სარწმუნოების ინტერვალი: 0.265 – 0.858;  $P=0.014$ ) კარდიოვასკულარული გართულებების აბსოლუტური რისკი (ფიგურა 17ა, 17ბ და ცხრილი 8); 2) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი (ფიგურები 7 და 8; ცხრილი 5 და რიგი E; ცხრილები 6 და 7); 3) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინის და ეზეტიმიბის კომბინაციამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, C-რეაქტიული ცილის სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირება ვერ შეძლო (ცხრილი 10; ფიგურები 33 და 34); 4) როგორც ატორვასტატინ + ეზეტიმიბის, ისე ატორვასტატინის ჯგუფში, კაცსა და ქალს შორის საბოლოო, კომბინირებულ წერტილებთან და LDL-C-ს მაჩვენებლებთან მიმართებაში, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (ცხრილი 5 და რიგი C; ცხრილი 5 და რიგი D; ცხრილი 9; ფიგურები 18, 19, 20).

სტატინ/ეზეტიმიბის კომბინირებული თერაპიის ეფექტურობის გამოსაგლენად ჩატარებულმა ფართო მასშტაბის კვლევების ანალიზმა ყველა შემთხვევაში

დადებითი შედეგები არ მოგვცა. ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) კვლევაში (120), სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციამ, სიმვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით ინტიმა-მედიას სისქის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ვერ გამოავლინა. SHARP (Study of Heart and Renal Protection) კვლევის შედეგებში დადეს მტკიცებულებები სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციის მიერ LDL-C-ს დონის უსაფრთხო და ეფექტური დაქვეითების შესახებ, თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტთა ფართო სპექტრში (17). SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) კვლევის შედეგების ანალიზით (204), რომელიც ჩატარდა აორტის სტენოზით დაავადებულ პაციენტებში, ძირითადი კარდიოვასკულარული გართულებების პრევენციასთან მიმართებაში, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ვერ გამოვლინდა. თუმცა, როდესაც SEAS კვლევაში „კორონარული იშემიური შემთხვევები“ სპეციფიურად გამოყვეს, აღმოჩნდა, რომ კომბინირებული მკურნალობა პლაცებოსთან მიმართებაში მნიშვნელოვნად უკეთესი იყო გულის იშემიური დაავადების პრევენციულ ეფექტებთან მიმართებაში. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) კვლევა (42) იყო პირველი კვლევა, რომლის მონაცემების ანალიზის შემდეგ გამოვლინდა სტანდარტულ სტატინურ თერაპიაზე არასტატინური მედიკამენტის დამატებით მიღებული ინკრიმენტული სარგებელი და მკვლევარებმა ივარაუდეს, რომ სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციური სტრატეგია, იყო იმედისმომცემი, ახალი, ანტისკლეროზული სტრატეგია, რეზიდუალური რისკის მქონე პაციენტებისთვის. სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციამ, სიმვასტატინ + პლაცებოსთან შედარებით, პაციენტებში იშემიური ინსულტის რისკი 21%-ით, ხოლო მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი 13%-ით შემცირდა, რამაც თავის მხრივ ძირითადი-კომბინირებული, საბოლოო-წერტილების შემცირება გამოიწვია. IMPROVE-IT კვლევაში LDL-C-ს მაჩვენებელი, სიმვასტატინ/ეზეტიმიბის ჯგუფში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, სიმვასტატინის მონოთერაპიასთან შედარებით (ერთი წლის თავზე: 53 მგ/დლ – ძირითად ჯგუფში; 70 მგ/დლ – საკონტროლო ჯგუფში). ამ კვლევაში, კვლავ გაამყარა ცნობილი LDL-C-ს ჰიპოთეზა, რომ LDL-C-ს შემცირება იწვევს კარდიოვასკულარული გართულებების შემცირებას.

ათეროსკლეროზული ფოლაქის პროგრესიის და/ან რეგრესიის შესახებ ინტრავასკულარული სონოგრაფიის (IVUS) გამოყენებით ჩატარებული კვლევების, ფართო მაშტაბურმა მეტა-ანალიზმა გამოავლინა პირადაპირი კავშირი ათეროსკლეროზული დაზიანების ხარისხსა, მის პროგრესიას და კარდიოვასკულარულ გართულებებს შორის (166). გარდა ამისა, რამდენიმე IVUS კვლევის მონაცემების მიხედვით LDL-C-ს დონე მჭიდროდ კორელირებდა ათერომის მოცულობის ცვლილების პროცენტულ მედიანურ მაჩვენებელთან (170, 169, 168, 234). ამიტომ IMPROVE-IT კვლევაში კლინიკური გართულებების რისკის შემცირება, შესაძლებელია ორმაგი ლიპიდ დამაქვეითებელი თერაპიის მიერ კორონარული ათეროსკლეროზის განვითარების უფრო მეტი (სტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით) სუპრესიით იყოს განპირობებული. ჩვენმა კვლევამ, სხვა კვლევების მსგავსად (42, 84), გამოავლინა ორმაგი ლიპიდ-დამაქვეითებელი სტრატეგიის უპირატესობა (სტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით) კარდიოვასკულური გართულებების რაოდენობასა და LDL-C-ს დონის შემცირებასთან მიმართებაში.

მეორე შესაძლო მექანიზმი ორმაგი, კომბინაციური სტრატეგიის უპირატესობისა სტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, ქოლესტეროლის კომპენსატორულად გაძლიერებული აბსორბციის სუპრესია უნდა ყოფილიყო. DEBATE (Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly) კვლევის მონაცემების ანალიზით გამოვლინდა, რომ ქოლესტანოლის ქოლესტეროლთან შეფარდების მომატებული მაჩვენებელი (ქოლესტეროლის აბსორბციის მარკერი) იწვევდა სიკვდილიანობის მომატებას (227). შესაბამისად, ეზეტიმიბი იწვევდა სტატინით აქსელერირებული, ქოლესტეროლის მარკერების ინჰიბიციას. გარდა ამისა, ოპტიკურ-კოჰერენსულმა ტომოგრაფიულმა კვლევამ დაადასტურა ათეროსკლეროზული ფოლაქის სტაბილიზაცია ფლუვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციის გამოყენებისას. ამ კვლევის დროს გადაღებულ სურათზე, ორმაგ-ლიპიდ დამაქვეითებელ თერაპიაზე მყოფ პაციენტებში გამოვლინდა უფრო შესქელებული ფიბროზული სახურავი, ფლუვასტატინით მონოთერაპიაზე მყოფ ავადმყოფებთან შედარებით, რომელიც უფრო მეტად იცავდა ლიპიდებით მდიდარ ფოლაქს გასდკომისაგან (84). IVUS-ის გამოყენებით ჩატარებული კვლევების მონაცემებით ანალიზით დადგინდა, რომ სტატინით ინდუცირებული ფოლაქის რეგრესია უფრო გამოხატული იყო მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, სტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულ ავადმყოფებთან შედარებით (96, 170, 168, 176).

მჭიდრო კორელაციური ურთიერთკავშირი გამოვლინდა LDL-C-ს მიღწეულ მაჩვენებელსა და ათეროსკლეროზული ფოლაქის რეგრესიას შორის, განსაკუთრებით მწვავე კორონარული სინდრომის დროს. LDL-C-ს ზღვარი (cut off point), საიდანაც ფოლაქის პროგრესია გადადის რეგრესიაში, დაახლოებით 75 მგ/დლ-ის ტოლია (170). სისტემური ანალიზით დადასტურდა, რომ სტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციამ (განსაკუთრებით ძლიერ სტატინებთან) LDL-C-ს რეკომენდირებული, დაბალი დონის მიღწევა (<70 მგ/დლ), მკვეთრად გაადვილა (216). თუმცა, მოზრდილებში ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულური რისკის შესამცირებლად (სისხლში ქოლესტერინის დამაქვეითებელი მკურნალობის ACC/AHA-ს ახალი გაიდლაინით) სტატინით მკურნალობის ინტენსიურობა უნდა შეესაბამებოდეს ათეროსკლეროზული კარდიოვასკულარული დაავადების რისკს („გააჩინე ხანძარი და დაივიწყე“ კონცეფცია [„fire and forget“ concept]). ამ კონცეფციამ ჩაანაცვლა ძველი პარადიგმა, რომელიც LDL-C-ს სამიზნე მაჩვენებელის მიღწევასთან იყო დაკავშირებული („უმკურნალე სამიზნე მაჩვენებლამდე“ კონცეფცია [„treat to target“ concept]) (226). ჩვენს კვლევაში გამოვლინდა ავადმყოფების მნიშვნელოვანი რაოდენობა, რომლებმაც მიუხედავად სტატინების მაქსიმალური დოზებით მკურნალობისა, ვერ მიაღწიეს LDL-C-ს სამიზნე მაჩვენებლებს და მიზნის მისაღწევად საჭირო გახდა ეზეტიმიბის დამატება.

ჩვენი აზრით, IVUS-ის გამოყენებით ჩატარებული კვლევების მონაცემების გათვალისწინებით ACC/AHA ახალი გაიდლაინი უნდა გადაიხედოს, რადგან ამ დოკუმენტის მიხედვით, მხოლოდ სტატინით არის შესაძლებელი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს კარდიოვასკულარული რისკის შემცირება.

ჩვენს კვლევის სკრინინგის ფაზაში 20 მგ ატორვასტატინი ენიშნებოდათ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებს, რაც ამჟამად არ ითვლება ასეთი ავადმყოფების მართვის ოპტიმალურ სტრატეგიად. თანამედროვე გაიდლაინების მიხედვით ასეთი ავადმყოფები მიეკუთვნებიან მაღალი კარდიალური რისკის ჯგუფს, სადაც მიღებულია მაღალი აქტივობის სტატინების დანიშვნა – 40-80 მგ ატორვასტატინი ან 20-40 მგ როზუვასტატინი. ჩვენი კვლევის დიზაინის შემუშავებისას და პაციენტების ჩართვისას არ იყო თანამედროვე გაიდლაინები გამოქვეყნებული. თვით IMPROVE-IT კვლევაშიც, მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, საშუალო აქტივობის 40 მგ სიმვასტატინს იყენებდნენ. მიუხედავად აღნიშნული ნაკლისა, ჩვენს კვლევაში,

მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინაციამ, ატორვასტატინის მონოთერაპიასთან შედარებით, დამატებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ, შეამცირა კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირე. ამავე დროს, გვერდითი ეფექტების რაოდენობაც არ იყო ძირითად და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს შორის მნიშვნელოვნად განსხვავებული. ჩვენმა კვლევამ გააძლიერა კარგად ცნობილი სენტენცია – „რაც ნაკლებია, მით უკეთესია“, რომლის მიხედვითაც, რაც უფრო ნაკლებია LDL-C-ს დონე, მით უფრო ნაკლებია კარდიოვასკულარული გართულებების სიხშირე. ჩვენი კვლევის მონაცემების გაანალიზებიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მწვავე კორონარული სინდრომის დროს კომბინირებული მკურნალობა ისევე ეფექტურია ქალებში, როგორც კაცებში და ეს ჩვენი მონაცემები ემთხვევა სხვა მკვლევარების მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგებს (21).

მიუხედავად მიღებული დადებითი მონაცემებისა, ჩვენი კვლევის შედეგები ფრთხილად უნდა განვიხილოთ, რადგან კვლევა იყო ღია-რანდომიზირებული, რასაც შეეძლო შეფასების სისტემური შეცდომა გამოეწვია (bias). ამიტომ სასურველია მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინ/ეზეტიმიბის კომბინირებული მკურნალობის კლინიკური ეფექტურობის შედარება ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან იყოს ორმაგი-ბრმა და პლაცებო-კონტროლირებული კვლევა.

## დასკვნები

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის მონაცემები საშუალებას გვაძლევენ დავასკვნათ შემდეგი:

1) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინაციით მკურნალობამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, მნიშვნელოვნად შეამცირა პაციენტებში კარდიოვასკულარული გართულებების აბსოლუტური რისკი (კარდიოვასკულარული სიკვდილის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, არასტაბილური სტენოკარდიის და არაფატალური ინსულტის ძირითადი, კომბინირებული საბოლოო წერტილები შემცირდა 13%-ით; გართულებების მყისიერი რისკების ფარდობა (Hazard ratio): 0.476, 95 % სარწმუნოების ინტერვალი: 0.265 – 0.858; P=0.014);

2) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინაციით მკურნალობამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა პაციენტებში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის მაჩვენებელი;

3) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინაციით მკურნალობამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, პაციენტებში C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირება ვერ შეძლო;

4) როგორც ატორვასტატინ + ეზეტიმიბის, ისე ატორვასტატინის ჯგუფში, კაცსა და ქალს შორის სიცოცხლის ხანგძლივობის კოეფიციენტებთან და LDL-C-ს მაჩვენებლებთან მიმართებაში, სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები არ გამოვლინდა;

5) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინაციით მკურნალობამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზარდა პაციენტებში მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლის მაჩვენებელი;

6) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინაციით მკურნალობამ ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეამცირა პაციენტებში საერთო ქოლესტეროლის მაჩვენებელი;

7) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, როგორც ძირითად ასევე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში, ტრიგლიცერიდების მაჩვენებელი დინამიკაში სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა;

8) გვერდითი ეფექტების სისშირე ძირითად (2.7%) და საკონტროლო (6.2%) ჯგუფების პაციენტთა შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ( $P = 0.256$ );

9) საჭიროა, ACC/AHA-ს 2013 წლის გაიდლაინის გადახედვა, რადგან ამ დოკუმენტის მიხედვით მხოლოდ სტატინით არის შესაძლებელი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს კარდიოვასკულარული რისკის შემცირება;

10) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს LDL-C-ს მაჩვენებელი უნდა იყოს 1.60 მმოლ/ლ (62 მგ/დლ) ნაკლები;

11) ჩვენი კვლევისა და PROVE-IT, IMPROVE-IT, JUPITER კვლევების მონაცემების გათვალისწინებით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ არ არის მიზანშეწონილი ძველი პარადიგმის – “უმკურნალე სამიზნე მაჩვენებლებამდე” – სრულად უგუველყოფა. LDL-C-ს მაჩვენებელი უნდა იყოს 1.3 მმოლ/ლ (50 მგ/დლ) ან 1 მმოლ/ლ (40 მგ/დლ) ნაკლები და 0.8 მმოლ/ლ (30 მგ/დლ) მეტი ან ტოლი.

### **პრაქტიკული რეკომენდაციები**

1) რეკომენდირებულია, რომ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ ავადმყოფების ჰოსპიტალიზაციისთანავე, დაუყოვნებლივ დავიწყოთ მკურნალობა 40-80 მგ ატორვასტატინისა და 10 მგ ეზეტიმიბის კომბინაციით;

2) აუცილებელია ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინირებული თერაპიის დაწყება იმ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებული პაციენტებში, რომლებმაც მიუხედავად ატორვასტატინის მაქსიმალური დოზით მკურნალობისა ვერ მიაღწიეს LDL-C-ს მაჩვენებლების  $> 50\%$ -ით დაქვეითებას;

3) რეკომენდირებულია, რომ მწვავე კორონარული სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში, ატორვასტატინისა და ეზეტიმიბის კომბინირებული თერაპია, ორივე სქესის წარმომადგენელთა მიმართ, ერთნაირი სქემით უნდა გამოვიყენოთ.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- 1) Agostini J.V. et al., Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *J. Am. Geriatr Soc.* 2007; Vol. 55. P. 420–425.
- 2) Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13 (3): 125-38.
- 3) Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103 (2): 276-83.
- 4) Alessandri C, Basili S, Maurelli M, Bracaglia D, Andreozzi P, Pergolini M, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1 + 2 and serum cholesterol. *Haemostasis* 1996; 26 (4): 214-9.
- 5) Amarenco P., et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006, Aug 10; 355 (6): 549-59.
- 6) Ambrose JA, Hjendahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61 (4): 244-7.
- 7) Anderson, D. C. Review: Statins do not increase risk for intracerebral hemorrhage. *Ann. Intern Med.* 2012. Vol. 156, № 6. P. 3–6.
- 8) Aoki I, Aoki N, Kawano K, Shimoyama K, Maki A, Homori M, et al. Platelet dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (1): 91-6.
- 9) Armitage J. et al., Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. *Lancet.* 2010; Vol. 376. P. 1658–1669.



- 10) Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al: Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063–1068.
- 11) Athyros V. G. et al., Aggressive statin treatment, very low serum cholesterol levels and haemorrhagic stroke: is there an association? *Curr Opin Cardiol.* 2010; Vol. 25. P. 406–410.
- 12) Athyros V. G. et al., Atorvastatin: safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; Vol. 9. P. 667–674.
- 13) Athyros V. G. et al., Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; Vol. 376. P. 1916–1922.
- 14) Backes J. M. et al., Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann. Pharmacother.* 2009; Vol. 43. P. 2012–2020.
- 15) Baetta R, Camera M, Comparato C, Altana C, Ezekowitz MD, Tremoli E. Fluvastatin reduces tissue factor expression and macrophage accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (4): 692-8.
- 16) Baigent C, Keech A, Kearney P.M., Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005 Oct 8; 366 (9493): 1267-78. Epub 2005, Sep 27.
- 17) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92.
- 18) Bank AJ, Versluis A, Dodge SM, Douglas WH. Atherosclerotic plaque rupture: a fatigue process? *Med Hypotheses* 2000;55 (6): 480-4.

- 19) Barton M, Lattmann T, d'Uscio LV, Luscher TF, Shaw S. Inverse regulation of endothelin-1 and nitric oxide metabolites in tissue with aging: implications for the age-dependent increase of cardiorenal disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (5 Suppl1): S153-6.
- 20) Benito-León J., et al., Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J. Alzheimers Dis.* 2010; Vol. 21. P. 95–102.
- 21) Bennett S, Sager P, Lipka L, et al., Consistency in efficacy and safety of ezetimibe co-administered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 1101-1107.
- 22) Berge KG, Canner PL, Hainline A Jr: High-density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66: 1176–1178.
- 23) Bersano A. et al., Statins and stroke. *Curr. Med. Chem.* 2008.; Vol. 15. P. 2380–2392.
- 24) Bhatia L., Byrne C. D., There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk. *Evid Based Med.* 2010; Vol. 15. P. 84–85.
- 25) Blazing MA, De Lemos JS, Dyke CK, Califf RM, Bilheimer D, Braunwald E. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J* 2001; 142: 211–17.
- 26) Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al., Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168 (2): 205.e1-212.e1.
- 27) Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A: Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5–11.

- 28) Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (2): 556-62.
- 29) Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R, SEARCH Study Collaborative Group, Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J*. 2007 Nov; 154 (5):815-23, 823.e1-6. Epub 2007 Sep 6.
- 30) Braganza DM, Bennett MR. New insights into atherosclerotic plaque rupture. *Postgrad Med J* 2001; 77 (904): 94-8.
- 31) Brevetti G, Bucur R, Balbarini A *et al*. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J. Cardiovasc. Med.* 2008; 9: 382–388.
- 32) Brewer, H. B. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am. J. Cardiol.* 2003; Vol. 92. P. 23–29.
- 33) Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.
- 34) Brown, W. V. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol.* 2008; Vol. 19. P. 558–562.
- 35) Bruckert E. *et al.*, Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005; Vol. 19. P. 403–414.
- 36) Buettner C. *et al.*, Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; Vol. 23. P. 1182–1186
- 9) Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, *et al*: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5–12.
- 38) Bush TL., The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann. NY Acad. Sci.* 1990, 592: 263–271.

- 39) Camera M, Toschi V, Comparato C, Baetta R, Rossi F, Fuortes M, et al., Cholesterol-induced thrombogenicity of the vessel wall: inhibitory effect of fluvastatin. *Thromb Haemost* 2002; 87 (4): 748-55.
- 40) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879–1887.
- 41) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495–504.
- 42) Cannon C. IMPROVE-IT trial: a comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. Presented at: Annual Scientific Sessions of the American Heart Association, Chicago, IL, November 17, 2014.
- 43) Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ *et al.* Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012; 307: 813–822. *Observational study of 1 million men and women in the USA showing that heart attack symptoms are different in women compared with men, strengthening the need for optimal recognition and timely management of myocardial infarction.*
- 44) De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, Jr., et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96 (1): 60-8.
- 45) Colhoun H. M. et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004. Vol. 364, P. 685–696.

- 46) Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (2): 265-72.
- 47) Collins R. et al.: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; Vol. 363, P. 757–767.
- 48) Cortellaro M, Cofrancesco E, Arbustini E, Rossi F, Negri A, Tremoli E, et al. Atorvastatin and thrombogenicity of the carotid atherosclerotic plaque: the ATROCAP study. *Thromb Haemost* 2002; 88 (1): 41-7.
- 49) Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract*. 2005 Jun; 59 (6): 619-27.
- 50) Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107 (10): 1255-62.
- 51) Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin Study Group I. *Am J Cardiol* 1997; 79 (11): 1475-81.
- 52) Davies MJ. Acute coronary thrombosis--the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl. L: 3-7.
- 53) Davies MJ. Detecting vulnerable coronary plaques. *Lancet* 1996; 347 (9013): 1422-3.
- 54) Dickson BC, Gotlieb AI. Towards understanding acute destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12 (5): 237-48.

- 55) Ditah I. et al., Statin use and the risk of colorectal cancer: has recent evidence shifted our opinion? A meta-analysis involving more than 1.7 million participants. *American College of Gastroenterology* 2010; P. 383.
- 56) Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99 (25): 3227-33.
- 57) Endo A.: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J. Lipid Res.* 1992; Vol. 33, № 11. P. 1569-1582.
- 58) Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998; 83 (7): 683-90.
- 59) Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Luscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002; 105 (15): 1756-9.
- 60) Everett B. M. et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) *Circulation*. 2010; Vol. 121, P. 143–150.
- 61) Faergeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story. *Europ Heart J*, 2004, v.6, suppl A: A3–A7.
- 62) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92 (3): 657-71.
- 63) Farmer J.A. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atherosclerosis report* 2000; 2: 208–217.
- 64) FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [elektronuli resursi]. FDA: – 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>.

65) FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [eleqtronuli resursi]. FDA: - 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.

66) Fernandez G. et al., Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2011; Vol. 78, № 6, P. 393–403.

67) Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Violi F. Simvastatin reduces monocyte-tissue-factor expression type IIa hypercholesterolaemia. *Lancet* 1997; 350 (9086): 1222.

68) Ferro D, Basili S, Alessandri C, Cara D, Violi F. Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 149 (1):111-6.

69) Fiegenbaum M. et al., The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; Vol. 78, P. 551–558.

70) Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25; 359 (13): 1400-2.

71) Foppa M, Duncan\_BB, Arnett DK *et al.* Diabetes, gender, and left ventricular structure in African–Americans: the atherosclerosis risk in communities study. *Cardiovasc. Ultrasound*, 2006; 4: 43–50.

72) Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators: Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–715.

73) Fresco C, Maggione AP, Signorini S, et al: Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: The LATIN trial. *Ital Heart J* 2002; 3: 587–592.

74) Fuhrman\_B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164 (1): 179-85.

- 75) Futterman L.G., Lemberg L. Statin pleiotropy: fact or fiction? *Amer. J. Crit. Care.* 2004; Vol. 13, № 3, P. 244-249.
- 76) Gillett R. C. Norrell A., Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am. Fam. Physician.* 2011; Vol. 83, P. 711–716.
- 77) Glasser S. P. et al., The association of statin use and statin type and cognitive performance: analysis of the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Clin. Cardiol.* 2010. Vol. 33. P. 280–288.
- 78) Goldbourt U, Cohen L, Neufeld HN: High-density lipoprotein cholesterol: prognosis after myocardial infarction. The Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 51–55.
- 79) Goldstein JL, Brown MS., Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990, Feb 1; 343 (6257): 425-30.
- 80) Gorodeski GI., Impact of the menopause on the epidemiology and risk factors of coronary artery heart disease in women. *Exp. Gerontol.*, 1994; 29: 357–375.
- 81) Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show. *J. Interv. Cardiol.*, 2006, Feb; 19 (1): 3–9.
- 82) Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 720–732.
- 83) Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2 (2): 275-81.
- 84) Habara M, Nasu K, Terashima M, et al., Impact on optical coherence tomographic coronary findings of fluvastatin alone versus fluvastatin + ezetimibe. *Am J Cardiol* 2014; 113: 580–7.



- 85) Hackam D. G et al., Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.*, 2011; Vol. 124. P. 2233–2242.
- 86) Hackam D. G. et al., Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *Arch. Neurol.*, 2012; Vol. 69, P. 39–45.
- 87) Hamilton-Craig IR. After ENHANCE: the cholesterol hypothesis is alive and well. *Med J Aust.* 2008 Sep 15; 189 (6): 303-4.
- 88) Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management.*, 2010, Nov; 6: 1023-1037.
- 89) Hansen JB, Huseby\_KR, Huseby NE, Sandset PM, Hanssen TA, Nordoy A. Effect of cholesterol lowering on intravascular pools of TFPI and its anticoagulant potential in type II hyperlipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (7): 879-85.
- 90) Haslinger B, Goedde MF, Toet KH, Kooistra T. Simvastatin increases fibrinolytic activity in human peritoneal mesothelial cells independent of cholesterol lowering. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1611-9.
- 91) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals:a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.*, 2002; Vol. 360, P. 7–22.
- 92) Heinecke JW. Oxidized amino acids: culprits in human atherosclerosis and indicators of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2002; 32 (11):1090-101
- 93) Heller G, Babitsch B, G̃nster C, M̃ckel M. Mortality following myocardial infarction in women and men: an analysis of insurance claims data from inpatient hospitalizations. *Dtsch Arztebl. Int.*, 2008; 105: 279–285.
- 94) Henkin Y, Crystal E, Goldberg Y, et al: Usefulness of lipoprotein changes during acute coronary syndromes for predicting postdischarge lipoprotein levels. *Am J Cardiol* 2002; 89: 7–11.

- 95) Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101 (12): 2711-9.
- 96) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302.
- 97) Holschermann H, Hilgendorff A, Kemkes-Matthes B, Schonburg M, Bauer EP, Tillmanns H, et al. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (9): 1830-6.
- 98) Hu M. et al., The ABCG2 transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2011; Vol. 7, P. 49–62.
- 99) Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128 (1) :11-8.
- 100) Ieiri I., Higuchi S., Sugiyama Y., Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2009; Vol. 5, P. 703–729.
- 101) Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87 (5): 554-9.

- 102) Ishibashi T, Nagata K, Ohkawara H, Sakamoto T, Yokoyama K, Shindo J, et al. Inhibition of Rho/Rho-kinase signaling downregulates plasminogen activator inhibitor- 1 synthesis in cultured human monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1590 (1-3): 123-30.
- 103) Jagroop IA, Mikhailidis DP, Effect of endothelin-1 on human platelet shape change: reversal of activation by naftidrofuryl. *Platelets* 2000; 11 (5): 272-7.
- 104) Japaridze L., sadunishvili M. , Megreladze I. Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes. *Georgian Medical News.*, 2016, Mar., No3 (252): 15-22.
- 105) Japaridze L., sadunishvili M. , Megreladze I. Effects of Atorvastatin versus the Combination of Ezetimibe and Atorvastatin on C-reactive protein in patients with Acute Coronary Syndrome. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series*, 2016, vol. 42, No 1-2: 75-81.
- 106) Japaridze L., sadunishvili M. , Megreladze I. The effectiveness of Combination therapy with ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes Regarding the achievement of target levels of low density lipoprotein cholesterol. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series*, 2016, vol. 42, No 1-2: 93-101.
- 107) Japaridze L., sadunishvili M., Megreladze I., Gender-related differences in the effectiveness of combination therapy with Atorvastatin plus ezetimibe or Atorvastatin monotherapy in patients with Acute Coronary Syndrome. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series*, 2016, vol. 42, No 1-2: 83-92.
- 108) Japaridze L., sadunishvili M., The short term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy vs. atorvastatin monotherapy on clinical outcome in the acute coronary syndrome patients by gender. *Kardiologia Polska* 2017; 75, 8: 770–778
- 109) Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43 (3): 580-94.

- 110) Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.*, 92 (2): 152–160.
- 111) Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81 (5): 582-7.
- 112) de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (12): 2117-21.
- 113) Kadar A, Glasz T., Development of atherosclerosis and plaque biology. *Cardiovasc Surg* 2001; 9 (2): 109-21.
- 114) Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002; 105 (8):933-8.
- 115)** Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and eNOS expression through inhibition of isoprenoids synthesis. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53 (4 Pt 1): 585-95.
- 116) Kalliokoski A., Niemi M., Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br. J. Pharmacol.*, 2009; Vol. 158, № 3, P. 693–705.
- 117) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB., Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama* 1987; 258 (9): 1183-6.
- 118) Kardys I, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JC., The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am. J. Epidemiol.*, 2007; 166: 403–412.

- 119) Kashani et al., Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *A. Circulation.*, 2006; Vol. 114, P. 2788–2797.
- 120) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al., Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.
- 121) Kater AL, Batista MC, Ferreira SR. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetol Metab Syndr.* 2010 Jun; 7; 2:34.
- 122) Kearney P. M., Baigent C., Statins: are any questions unanswered? *Curr Opin Lipidol.*, 2006 Aug; 17 (4): 418-25.
- 123) Kinlay S, Schwartz G, Olsson A, Rifai N, Leslie S, Sasiela W, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560–66.
- 124) Kjekshus John , M.D., Ph.D., Apetrei Eduard , M.D., Ph.D., Barrios Vivencio, M.D., Ph.D., et al. for the CORONA Group, Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure, *N Engl J Med* 2007, November 29; 357: 2248-2261.
- 125) Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al: Evidence for antiinflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice *in vivo* and in cultured human hepatocytes *in vitro*. *Blood* 2004; 103: 4188–4194.
- 126) Kolovou G, Damaskos D, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV., Apolipoprotein E gene polymorphism and gender. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2009; 39: 120–133.
- 127) Krysiak R, Okopien B, Herman Z., Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63 (17): 1821-54.
- 128) Kurata T. et al., Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice. *Brain Res.*, 2011; Vol. 1371, P. 161–170.

- 129) Lacoste L, Lam JYT, Hung J, et al: Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92: 3172–3177.
- 130) Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al: Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356–2363.
- 131) LaRosa J. C. et al., Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; Vol. 352, P. 1425–1435.
- 132) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK., Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97 (12): 1129-35.
- 133) Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation* 2000; 102 (25): 3104-10.
- 134) Laufs U, Liao JK., Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res* 2000; 87 (7): 526-8.
- 135) Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Bohm M, Nickenig G, Endres M., Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002; 942 (1-2): 23-30.
- 136) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
- 137) Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al: Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006; 27: 1799–1804.
- 138) Libby P., Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247 (3): 349-58.
- 139) Libby P., Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002; 286 (5): 46-55.

- 140) Linares LA, Golomb BA, Jaojoco JA, Sikand H, Phillips PS. The modern spectrum of rhabdomyolysis: drug toxicity revealed by creatine kinase screening. *Curr Drug Saf.*, 2009 Sep; 4 (3): 181-7. Epub 2009 Sep 1.
- 141) The LIPID Study Group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1995; Vol. 76, P. 474-479.
- 142) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424.
- 143) Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels., *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
- 144) Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, Juhan-Vague I, Nalbone G. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000; 152 (2): 359-66.
- 145) Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71 (4): 850-8.
- 146) Lorena M, Perolini S, Casazza F, Milani M, Cimminiello C. Fluvastatin and tissue factor pathway inhibitor in type IIA and IIB hyperlipidemia and in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1997; 87 (4): 397-403.
- 147) Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, Cousin E, Genton CY, Bachmann F, et al., Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13 (7): 1090-100.

- 148) Macin SM, Perna ER, Farias EF, et al: Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005; 149: 451–457.
- 149) Mansi I. et al., Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern. Med.*, 2013; Vol. 173, P. 1318-1326.
- 150) Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, et al., Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (5): 617-21.
- 151) Marcoff L., Thompson P. D., The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J. Am. Coll Cardiol.*, 2007; Vol. 49, P. 2231–2237.
- 152) McFarlane S.I., Muniyappa R., Francisco R., Sowers J.R. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1451–1458.
- 153) McKenney J. M. et al., National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.* 2006; Vol. 97, P. 89-94.
- 154) Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2 (8506): 533-7.
- 155) Melani I., Mills R., Hassman D. et al., Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24:717-728.
- 156) Mercurio G, Deidda M, Bina A, Manconi E, Rosano GM. Gender-specific aspects in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr. Pharm., 2011, Des.* 17: 1082–1089.



- 157) Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, Davies GM, Tunceli K., Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun; 27 (6): 1191-210.
- 158) Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, et al., The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9 (4): 178-83.
- 159) Morishita E, Asakura H, Saito M, Yamazaki M, Ontachi Y, Mizutani T, et al. Elevated plasma levels of free-form of TFPI antigen in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 203-12.
- 160) Muangpaisan W., Brayne C., Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2010; Vol. 10, P. 199–208.
- 161) Musial J, Undas A, Undas R, Brozek J, Szczeklik A. Treatment with simvastatin and low-dose aspirin depresses thrombin generation in patients with coronary heart disease and borderline-high cholesterol levels. *Thromb Haemost* 2001; 85 (2):221-5.
- 162) Mussoni L, Banfi C, Sironi L, Arpaia M, Tremoli E., Fluvastatin inhibits basal and stimulated plasminogen activator inhibitor 1, but induces tissue type plasminogen activator in cultured human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2000; 84 (1): 59-64.
- 163) Nagata K, Ishibashi T, Sakamoto T, Ohkawara H, Shindo J, Yokoyama K, et al., Rho/Rho-kinase is involved in the synthesis of tissue factor in human monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 163 (1): 39-47.
- 164) Neuvonen P. J., Niemi M., Backman J. T., Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; Vol. 80, № 6, P. 565–581.
- 165) Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, et al: Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 287: 3087–3095.

- 166) Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al., Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2399–407.
- 167) Niemi, M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clinical Pharm. Ther.* 2009; Vol. 87, P. 130–133.
- 168) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
- 169) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- 170) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high–intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, Mar 13; 295: 1556–65. Epub 2006.
- 171) Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2009 Apr 28; 119 (16): 2136-45.
- 172) Nordoy A, Bonna KH, Sandset PM, Hansen JB, Nilsen H. Effect of omega-3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (1): 259-65.
- 173) Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al: Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247–251.
- 174) O’Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Circulation* 2006; 113: 1745–1752.

- 175) Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Luscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97 (25): 2494-8.
- 176) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061–1068.
- 177) Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al: High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890–896.
- 178) Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al: Effects of high-dose atorvastatin in patients 65 years of age with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 632–635.
- 179) Omar M. A., Wilson J. P., FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann. Pharmacother.* 2002; Vol. 36, P. 288–295.
- 180) Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, Takagi A, Ishizuka N, Hagiwara N, et al., Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (4): 395-9.
- 181) Ordovas JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gend. Med.* 2007; 4 (Suppl. B), S111–S122.
- 182) Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, de Kleijn DP, Teepen H, van der Wal AC, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150 (2): 245-53.
- 183) Pasternak R. C. et al., ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am. College of Cardiology.* 2002; Vol. 40, P. 567–572.

- 184) Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 2002; 90 (10): 1064-71.
- 185) The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–1497.
- 186) Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88 (8A): 10K-15K.
- 187) Preiss D. et al., Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. *JAMA*. 2011; Vol. 305. P. 2556–2564.
- 188) Preiss D., Sattar N., Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; Vol. 22, P. 460–466.
- 189) Puccetti L, Bruni F, Di Renzo M, Bova G, Cercignani M, Iadanza A, et al. Hypercoagulable state in hypercholesterolemic subjects assessed by platelet-dependent thrombin generation: in vitro effect of cerivastatin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3 (5): 197-204.
- 190) Puccetti L, Bruni F, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, Console E, et al. Effect of diet and treatment with statins on platelet-dependent thrombin generation in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11 (6): 378-87.
- 191) Rabbani R, Topol EJ., Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41 (2): 402-17.
- 192) Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS., Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98 (11): 2572-9.

- 193) Ray, G. M., Antiretroviral and statin drug-drug interactions. *Cardiol. Rev.*, 2009; Vol. 17, P. 44–47.
- 194) Ray KK, Morrow DA, Shui A, et al: Relation between soluble intercellular adhesion molecule-1, statin therapy, and long-term risk of clinical cardiovascular events in patients with previous acute coronary syndrome (from PROVE IT-TIMI 22). *Am J Cardiol* 2006; 98: 861–865
- 195) Ray K. K. et al., Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch. Intern. Med.* 2010; Vol. 170, P. 1024–1031.
- 196) Reibis RK, Bestehorn K, Pittrow D, Jannowitz C, Wegscheider K, Vüller H., Elevated risk profile of women in secondary prevention of coronary artery disease: a 6-year survey of 117,913 patients. *J. Womens Health* 2009; 18: 1123–1131.
- 197) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al., C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–28.
- 198) Ridker P. M. et al., Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet.*, 2012; Vol. 380, № 9841, P. 565-571.
- 199) Robertson D. J. et al., Neither long-term statin use nor atherosclerotic disease is associated with risk of colorectal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; Vol. 8, P. 1056–1061.
- 200) Roberts, W. C., The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am. J. Cardiol.* 1997; Vol. 80, P. 106–107.
- 201) Rojas-Fernandez C. H., Cameron J. C. F., Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? *The Annals of Pharmacotherapy.*, 2012; Vol. 46, P. 549–557.
- 202) Romaine S. P. et al., The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2009; Vol. 10, P. 1–11.

- 203) Rosenson RS: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933–940.
- 204) Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al., Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
- 205) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators (CARE, 1996). *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- 206) Samadder N. J. et al., Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 22 observational studies. American College of Gastroenterology. 2010. Abstract 1481.
- 207) Sampson U. K., Linton M. F., Fazio S., Are statins diabetogenic? *Curr. Opin. Cardiol.* 2011; Vol. 26, P. 342–347.
- 208) Sattar N. et al., Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010, Vol. 375, P. 735–742.
- 209) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- 210) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al., Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711–18.
- 211) Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ: Characteristics of metabolic syndrome: relation to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. An analysis of the MIRACL trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 2508–2513.
- 212) Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO., Lipid-independent effects of an estrogen-statin combination: inhibition of expression of adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor--I in human endothelial cell cultures. *Climacteric* 2001; 4 (3): 209-14.

- 213) Sever P. S. et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149 –1158.
- 214) Sewright K. A., Clarkson P. M., Thompson P. D., Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007; Vol. 9, P. 389–396.
- 215) Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92 (6): 1565-9.
- 216) Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al., Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151: 622–30.
- 217) Shepardson N. E., Shankar G. M., Selkoe D. J., Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch. Neurol.* 2011; Vol. 68, P. 1385–1392.
- 218) Shepherd James , M.D., Cobbe Stuart M., M.D., Ford Ian, Ph.D and at al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS) Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1308.
- 219) Shephard MDS, Hester J, Walmsley RN, White GH: Variation in plasma apolipoprotein A-I and B concentrations following myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 9–14.
- 220) Silverman MG, Blaha MJ, Blumenthal RS., Adjunctive lipid lowering therapy in the era of surrogate endpoints. *Cardiol Rev.* 2011 Jan-Feb; 19 (1): 17-22.

- 221) Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al: Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162–1169.
- 222) Spatz E. S., Canavan M. E., Desai M. M., From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2009; № 2, P. 41–48.
- 223) Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ: Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857–866.
- 224) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC., Menopause and heart disease: a review. *Ann. NY Acad. Sci.* 1990; 592, 286–294.
- 225) Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430–436.
- 226) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
- 227) Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, Miettinen TA. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 708–14.
- 228) Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001; 158 (3): 879-91.



- 229) Summers M. J. [et al.] Effect of atorvastatin on cognitive function in patients from the lipid lowering and onset of renal disease (LORD) trial. *Pharmacotherapy*. 2007; Vol. 27, P. 183–190.
- 230) Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Odawara A, Narita H, Suzuki T., An in vitro study of the hydroxyl radical scavenging property of fluvastatin, and HMG-CoA reductase inhibitor. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1999; 47 (7): 1010-2.
- 231) Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Suzuki T., Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999; 57 (6): 697-703.
- 232) Suzumura K, Yasuhara M, Narita H., Superoxide anion scavenging properties of fluvastatin and its metabolites. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1999; 47 (10): 1477-80.
- 233) Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Gora P, Swadzba J, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (5): 1286-93.
- 234) Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effects of the acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004; 110: 3372–7.
- 235) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators., Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4; 372 (9645): 1231-9.
- 236) Thompson P. D., Clarkson P., Karas R. H., Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; Vol. 289, P. 1681–1690.
- 237) Thompson P. D., Clarkson P. M., Rosenson R. S., An assessment of statin safety by muscle experts. *Am. J. Cardiol*. 2006; Vol. 97, P. 69–76.

- 238) Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, et al: Elevated plaque temperature in non-culprit *de novo* atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 301–306.
- 239) Trompet S. et al.] Pravastatin and cognitive function in the elderly., Results of the PROSPER study. *J. Neurol.* 2010; Vol. 257, P. 85–90.
- 240) Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP., Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (6): 540-56.
- 241) Tsimikas S, Witzum J, Miller E, Sasiela W, Szarek M, Olsson A, et al., High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids in immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004; 110: 1406–12.
- 242) Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104 (4): 376-9.
- 243) Varo N, deLemos JA, Libby P, et al: Soluble CD40L., Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049–1052.
- 244) Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al: Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103 :r21–r26.
- 245) Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348 (9034): 1079-82.
- 246) Verma S, Yeh ETH: C-reactive protein and atherothrombosis— Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R1253–R1256.

- 247) Vladutiu G. D. et al., Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve.*, 2006; Vol. 34, P. 153–162.
- 248) Vladutiu, G. D., Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; Vol. 20, P. 648–655.
- 249) Voleti B, Agrawal A: Statins and nitric oxide reduce C-reactive protein production while inflammatory conditions persist. *Mol Immunol* 2006; 43: 891–896.
- 250) Warkentin TE., Hemostasis and atherosclerosis. *Can J Cardiol* 1995; 11 Suppl C: 29C-34C.
- 251) Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al: Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690–1695.
- 252) Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A., The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol. Ther.* 2003; Vol. 99, № 1, P. 95-112.
- 253) Wiesbauer F, Kaun C, Zorn G, Maurer G, Huber K, Wojta J. HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins. *Br J Pharmacol* 2002; 135 (1): 284-92.
- 254) Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (8): 2839-43.
- 255) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311 (8): 501-5.
- 256) Wilke R. A., Moore J. H., Burmester J. K., Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; Vol. 15, P. 415–421.

257) de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al: Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095–1104.

258) Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, et al: Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non–ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 711–717.

259) Wong ND, Wilson PW, Kannel WB: Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687–693.

260) Young J. M. et al., Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am. J. Cardiol.* 2007; Vol. 100, P. 1400–1403.

261) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16; 345 (7): 494-502.

262) Zamor P. J., Russo M. W., Liver function tests and statins. *Curr. Opin. Cardiol.* 2011; Vol. 26, P. 338–341.

263) Zeliger H., Statin use and risk of diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; Vol. 172, № 11, P. 896–897.

**TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**Lasha Japaridze**

**Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes**

**Thesis of Scientific Study for the Academic Degree of PhD in Medicine**

**Tbilisi**

**2018**

The Scientific Study is completed in the Centre of Vascular and Heart Diseases

Scientific Tutor of Research:

Irakli Megreladze, M.D., PhD, Professor

Experts:

1) Manana Kiknadze, M.D., PhD, Professor

2) Nugzar Narsia, M.D., PhD, Professor

3) Bezhan Tsinamdzgvrishvili, M.D., PhD, head of the therapeutic department of TSU medicine faculty, Professor

The Scientific materials was supported by the meeting of the Department division of the first internal medicine of TSMU and professional association of Georgian cardiologic society (27/12/2017).

The Scientific Study is available in the Tbilisi State Medical University library (29, Vazha-Pshavela aven.).

Maintain a thesis will take place on June 4<sup>th</sup>, 2018, at 16 : 00 in TSMU administrative building (33, Vazha- Pshavela aven.).

## Importance of the Topic

The use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) reduces both low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and the risk of cardiovascular events in patients with and those without cardiovascular disease. Intensive statin therapy, as compared with moderate-dose statin therapy, incrementally lowers LDL cholesterol levels and rates of nonfatal cardiovascular events. Because of the residual risk of recurrent cardiovascular events and safety concerns associated with high dose statin therapy, additional lipid-modifying therapies have been sought. Ezetimibe (EZE) targets the Niemann–Pick C1–like 1 (NPC1L1) protein, thereby reducing absorption of cholesterol from the intestine. When added to statins, ezetimibe reduces LDL cholesterol levels by an additional 23 to 24%, on average. Polymorphisms affecting NPC1L1 are associated with both lower levels of LDL cholesterol and a lower risk of cardiovascular events.

The average lifetime risk for cardiovascular disease (CVD) in women is very high, approaching 1 in 2. Accordingly, the 2011 update to the Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women asserts that nearly all women are at risk for CVD and stresses the importance of CVD prevention and appropriate treatment based on appropriate risk assessment. Elucidation of sex-related efficacy of specific lipid-lowering treatments may help provide perspective for evidence based decision making, tailor preventive interventions based on individual risk and benefit, and increase the number of patients attaining individual treatment goals.

The Improved Reduction of Outcomes:Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) evaluated the effect of ezetimibe combined with simvastatin, as compared with that of simvastatin alone, in stable patients who had had an acute coronary syndrome (ACS) and whose LDL cholesterol values were within guideline recommendations. IMPROVE-IT study showed that following ACS, high-risk patients had demonstrated a reduction in the primary endpoints. Whether lowering of LDL cholesterol levels achieved with the addition of EZE to atorvastatin therapy leads to a benefit in clinical outcomes, and if there any sex differences in clinical outcomes, is unknown.

### **Scientific Novelty of the Study**

- First time in the world, we performed study to find out the short term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy vs. atorvastatin monotherapy on clinical outcome in the acute coronary syndrome patients.
- We found out the addition of ezetimibe to atorvastatin therapy in stable patients who had had an acute coronary syndrome and who had LDL cholesterol levels within guideline recommendations further lowered the risk of cardiovascular events and Ezetimibe/statin combination therapy was well tolerated among these patients, without safety concerns.

### **Objectives of the Study**

The objectives of our study were to evaluate the effects of atorvastatin and ezetimibe combination in acute coronary syndrome (ACS) patients on the incidence of composite end points in short-term follow-up and to assess differences according their gender. The primary composite end point was composite of a death from cardiovascular disease, a major coronary event (nonfatal myocardial infarction, documented unstable angina requiring hospital admission, or coronary revascularization occurring at least 30 days after randomization), and a nonfatal stroke, assessed from the time of randomization until the first occurrence of one of these events.

### **Tasks of the Study**

- To compare number of composite end points between the atorvastatin–ezetimibe group and the atorvastatin monotherapy group patients.
- To compare number of composite end points according to the patient gender.
- To compare the dynamics of lipid profile and C-reactive protein levels between the atorvastatin–ezetimibe group and the atorvastatin monotherapy group patients.
- To compare number of adverse effects between the atorvastatin–ezetimibe group and the atorvastatin monotherapy group patients.
- To find out if there are any association between lipid profile levels and cardiovascular adverse events of the patients.



- To find out if there are any association between lipid profile levels and age of the patients.
- To find out if there are any association between lipid profile levels and Body Mass Index (BMI) of the patients.

## **Methods**

*Study design.* A 16-week one-center, prospective, randomized, and open-label clinical trial involved 323 patients who had been hospitalized for an acute coronary syndrome (STEMI, NSTEMI, or UA) within the preceding 1-14 days. They were received atorvastatin 20 mg during 28 days, and after that 292 patients, who had LDL cholesterol levels of LDL-C  $\geq$  1.81 mmol/L, were randomized to ezetimibe 10 mg/day co-administered with atorvastatin therapy (EZE + Statin) or doubling their current atorvastatin dose. All patients in both groups received clopidogrel, a beta-blocker, aspirin, and an ace inhibitor during hospitalization and after discharge. Intravenous heparin or low molecular weight heparin was administered during hospitalization to every patient in both treatment groups. In EZE + Atorvastatin treatment group 52 patients underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) with stent and in atorvastatin treatment group 56 patients underwent primary PCI with stent. Statin-naïve patients (an individual who has never taken a statin treatment) and patients unable to have their statin dose doubled due to maximal statin dosing already, or tolerability/safety concerns, were excluded. Additional exclusion criteria were: I. treatment with bile acid sequestrants, niacin, or fibrates, and; II. Active liver disease, uncontrolled endocrine illness, kidney disease, and creatine kinase (CK)  $>$  x 3 times above the upper limit of normal (ULN). The study was approved by the Tbilisi Medical State University research ethics board. After providing informed consent, study participants attended 4 clinic visits. At screening (visit 1) the fasting lipid profile, and liver function parameters were assessed. Eligible patients entered a 4 week stabilization phase during which they continued taking their current statin dose. At Visit 2, eligibility for randomization was confirmed with another fasting lipid profile. Patients who remained eligible (LDL-C  $\geq$  1.81

mmol/L) were randomized (1 : 1 ratio), using a statistical software-generated random table, to receive either ezetimibe 10 mg daily co-administered with current statin dosing (EZE + Atorvastatin) or doubling of current Atorvastatin dose. Blood work for inflammatory marker CRP was obtained at Visit 2 (randomization) and 4 (the end of study). After 8 weeks (Visit 3), a brief exam, blood draw for fasting lipid profile, liver panel, and review of any adverse events occurred. For EZE + Statin patients, if LDL-C levels were  $\text{LDL-C} \geq 1.81 \text{ mmol/L}$ , the statin dose was doubled for the next 8 weeks. For atorvastatin patients with  $\text{LDL-C} \geq 1.81 \text{ mmol/L}$ , the statin dose was also doubled for the next 8 weeks. At week 16 (Visit4-the end of study), patients underwent a brief exam, review of adverse events, liver panel, and fasting lipid profile. If the atorvastatin-monotherapy patients were already at maximum statin dose (80mg) and  $\text{LDL-C} \geq 1.81 \text{ mmol/L}$ , ezetimibe 10 mg/day was added.

*Statistical analysis.* Analysis of the results was carried out using the software package IBM SPSS 22 and data are presented as  $M \pm SD$ . All analyses were performed in the intent-to-treat (ITT) population including all patients who were randomized. Estimates of the hazard ratios and associated 95% confidence intervals for the comparison of atorvastatin–ezetimibe with atorvastatin monotherapy were obtained with the use of Cox proportional-hazards model. The cumulative survival for males and females was estimated with Kaplan-Meier method and differences between sexes were evaluated with the log rank test. The independent-samples Student's *t*-test was used to assess between-group and between-gender differences in LDL-C target achievement. All statistical tests were two-sided with an alpha level of 0.05. Sample size calculation was based only on the primary outcome measure for treatment groups. It was calculated via Statsoft Stistica 10 software (Survival - Log-Rank Test  $H_0: P_{i1} = P_{i2}$ ). From our educated guess survival rate for atorvastatin + EZE is about  $P_{i1} = 0.70$  and survival rate for atorvastatin monotherapy –  $P_{i2} = 0.50$ . In order to detect a similar magnitude of difference for this outcome, with 5% significance and 80% power, a total of 96 patients per group were required.

**Results:** The Kaplan-Meier event-free survival rate at 16 weeks was 88.1% in the EZE + statin group patients and 77.0% in the atorvastatin monotherapy group (absolute risk reduction: 11.1 percentage points; hazard ratio, 0.476 ; 95% confidence interval, 0.265 to 0.858;  $p = 0.014$ ). The log rank test indicated that there was not a statistically significant difference between male and female survival rates in both treatment groups ( $p = 0.897$ ). Amount of adverse effects were not significantly different between the atorvastatin–ezetimibe group (2.7%) and the atorvastatin monotherapy group (6.2%) patients ( $P=0.256$ ).

### **Scientific and Practical Value of the Study**

From scientific point of view our study was significant because this was the first trial demonstrating an incremental clinical benefit when adding a nonstatin cholesterol-lowering agent to atorvastatin. This finding reinforces, but was not sufficient to prove, the “lower the better” hypothesis. Clinical outcome data from trials of proprotein convertase subtilissim/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors (Fourier and Odyssey long-term trials) will also be needed before this hypothesis can be definitely confirmed or rejected. Our study showed that in acute coronary syndrome patients’ management it was worth to start Ezetimibe/statine combination therapy, immediately after hospitalization and it was mandatory to start Ezetimibe/statine combination therapy, immediately after hospitalization, in acute coronary syndrome patients who did not reach LDL-C target levels on maximal atorvastatine dose (80 mg).

### **Conclusions**

- In acute coronary syndrome patients Ezetimibe/statine combination therapy effectively lowered the number of composite end points: the Kaplan–Meier event-free cumulative survival rates at 16 weeks were 88 .1 % in the EZE + Statin group patients and 77.0 % in the Statin group ones (hazard ratio, 0.476 ; 95% confidence interval, 0.265 to 0.858;  $P=0.014$ ).
- There were no gender differences in the number of composite end point: the Kaplan–Meier estimates indicated that the event-free cumulative survival rate for 79 male patients given the new treatment (Atorvastatin + EZE) was 86% and for the 67 female patients was 91% ( $p=0.360$  (log rank)). The event-free survival rate for 78 male patients given the standard treatment (Atorvastatin) was 79% and for 68 female patients was 75% ( $p=0.611$ ).

[log rank]). The log rank test indicated that there was not a statistically significant difference between the males and females event-free survival rates combining the treatment groups ( $P=0.896$ ). Collectively, these results suggest that the new treatment was as effective for males as for females.

- Amount of adverse effects were not significantly different between the atorvastatin–ezetimibe group (2.7%) and the atorvastatin monotherapy group (6.2%) patients ( $P=0.256$ ).
- It is recommended to revise ACC/AHA lipid management new guideline that endorsed statins as the only recommended drugs for treating cholesterol-related cardiovascular risk.

### **Practical Recommendations**

- It was recommended to start Ezetimibe/atorvastatin combination therapy, immediately after hospitalization in patients with acute coronary syndrome.
- Recommended dose of atorvastatine after hospitalization for these patients is 40 – 80 mg.
- It is mandatory to start Ezetimibe/statine combination therapy, immediately after hospitalization, in acute coronary syndrome patients who did not reach LDL-C target levels on maximal atorvastatine dose (80 mg).

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო ნაშრომთა სია

№	სამეცნიერო ნაშრომის დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები), ან სააგტორო მოწმობის/პატენტის ნომერი	თანაავტორი/-ები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირებადობის, იმპაქტ-ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
1	2	3	4	5
1	The short term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy vs. atorvastatin monotherapy on clinical outcome in the acute coronary syndrome patients by gender	Kardiologia Polska 2017; 75, 8: 770–778	Sadunishvili M	Impact Factor: 1.341 საერთაშორისო რეფერირებადი ჟურნალი
2	Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes.	Georgian Medical News., 2016, Mar., No3 (252): 15-22	Sadunishvili M., Megreladze I.	საერთაშორისო რეფერირებადი ჟურნალი
3	Effects of Atorvastatin versus the Combination of Ezetimibe and Atorvastatin on C-reactive protein in patients with Acute Coronary Syndrome.	Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series, 2016, vol. 42, No 1-2: 75-81.	Sadunishvili M., Megreladze I.	დარგის რეცენზირებადი ჟურნალი
4	The effectiveness of Combination therapy with ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary Syndromes Regarding the achievement of target levels of low density lipoprotein cholesterol.	Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series, 2016, vol. 42, No 1-2: 93-101.	Sadunishvili M., Megreladze I.	დარგის რეცენზირებადი ჟურნალი
5	Gender-related differences in the effectiveness of combination therapy with Atorvastatin plus ezetimibe or Atorvastatin monotherapy in patients with Acute Coronary Syndrome.	Proc. Georgian Nat. Acad. Sci. Biomed. Series, 2016, vol. 42, No 1-2: 83-92.	Sadunishvili M., Megreladze I.	დარგის რეცენზირებადი ჟურნალი

დანიართი