

УДК: 616.12 – 005.4; 616.13 – 004.6 (575.2) (04)

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛОВАСТАТИНОМ НА ИШЕМИЮ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

А.М. Норузбаева – канд. мед. наук, доц.,

А.С. Керимкулова – мл. научн. сотр.,

А.А. Байрамукова – аспирантка,

Э.М. Миррахимов – докт. мед. наук, проф.

Antiischemic properties of lovastatin were checked out in patients with coronary heart disease and dyslipidemia. The results of the research are exposed in this paper.

На сегодняшний день коронарная болезнь сердца (КБС) является основной причиной смертности и инвалидизации среди населения многих стран мира, в том числе и Кыргызстана [1]. В связи с чем особенно важны разработка и внедрение новых методов лечения этого заболевания. С внедрением статинов в клиническую практику результатами ряда крупных исследований было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, частоты инфарктов миокарда среди больных с КБС [2, 3]. В последующем были выявлены дополнительные, нелипидные или плейотропные эффекты статинов: улучшение эндотелиальной функции, стабилизация роста атеросклеротических бляшек, подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, агрегации тромбоцитов, уменьшение воспаления и др. [4]. С клинической точки зрения, наиболее важным является возможное антиишемическое влияние статинов. В исследовании REGRESS обнаружено достоверное уменьшение ишемических эпизодов по данным Холтеровского мониторирования (ХМ) [5]. При остром коронарном синдроме раннее назначение статинов уменьшает возникновение в последующем неблагоприятных ишемических событий [6]. У пациентов со стабильным течением КБС на фоне терапии статинами наблюдалось достоверное снижение числа ишемических изменений при на-

грузочных пробах, улучшение толерантности к физическим нагрузкам [7]. В то же время ряд исследований не выявил значимого антиишемического эффекта статинов [8, 9]. Р. Vogaty и соавт. также не обнаружили уменьшения ишемии у больных со стабильной КБС на фоне аторвастатина (10–80 мг/сут.) во время проведения нагрузочных проб [10].

Целью настоящего исследования было изучение возможного антиишемического влияния ловастатина у пациентов стабильной КБС и дислипидемией при длительном (в течение 12 месяцев) применении.

Материал и методы. В исследование было включено 64 пациента (29 женщин, 35 мужчин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст $52,9 \pm 5,7$ лет) с верифицированной КБС и дислипидемией. Среди них 43 (67,2%) составили больные со стабильной стенокардией напряжения II ФК и 21 (32,8%) – III ФК. Во время всего периода наблюдения все пациенты получали стандартную антиангинальную и антиагрегантную терапию. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню артериального давления (АД), исходным показателям липидного спектра, трансаминаз и проводимой антиангинальной терапии (табл. 1).

Критериями включения в исследование служили наличие дислипидемии (критерии опи-

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп больных

Показатель	1 группа (n=25)	2 группа (n=39)	P
Возраст (лет)	53,1±7,3	52,8±4,7	нд
Муж / жен	13 / 12	20 / 19	нд
АГ	17 (68%)	27 (69,2%)	нд
Курильщики	4 (16%)	6 (15,4%)	нд
ИМТ, кг/м ²	28,1±5,2	28,5±7,1	нд
Сахарный диабет II типа	3 (12%)	5 (12,8%)	нд
Бета-адреноблокаторы	13 (52%)	21 (53,8%)	нд
Антагонисты кальция	8 (32%)	13 (33,3%)	нд
Нитраты	6 (24%)	9 (23,1%)	нд
Ингибиторы АПФ	12 (48%)	18 (46,1%)	нд
ОХ (ммоль/л)	6,32±1,02	6,22±1,19	нд
ТГ (ммоль/л)	2,21±1,03	2,28±1,21	нд
ЛВП-ХС (ммоль/л)	1,05±0,25	1,07±0,24	нд
ЛНП-ХС (ммоль/л)	4,29±0,6	4,24±0,9	нд

АГ – артериальная гипертензия, нд – не достоверно.

саны ранее [11]), возраст обследуемых от 30 до 65 лет. В исследование не включались больные: с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью II ФК (NYHA) и выше, артериальным давлением выше 170/100 мм.рт.ст, сложными нарушениями ритма и изменениями проводимости сердца, гипертрофией левого желудочка с изменениями сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), заболеваниями печени и щитовидной железы, повышением печеночных трансаминаз (аланинаминовой и аспартатаминотрансферазы), сахарным диабетом I типа, принимающих стероидные препараты, липидкорректирующие медикаменты в течение 2 месяцев до начала исследования, с уровнем триглицеридов (ТГ) выше 4,8 ммоль/л.

До начала исследования все пациенты соблюдали гиполипидемическую диету. Затем через 6 недель методом случайных чисел все участники исследования рандомизировались на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n=25) наряду со стандартной терапией соблюдали гиполипидемическую диету. У 2-й группы (n=39) базовое лечение, сходное с первой группой, дополнялось ловастатином. Первоначальная доза ловастатина, даваемая на ночь, составляла 20 мг/сут. Титрование дозы статина проводилось до целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) – менее 2,58 ммоль/л (в соответствии с критериями АТРИ [12]). Если не удавалось достичь целевого уровня ЛНП-ХС суточная доза ловастатина, применяемая однократно на ночь,

увеличивалась до 40 мг/сут., контролируя в последующем липидный спектр и концентрацию трансаминаз, вначале с промежутком в 6 недель, а затем – через 1,5 и 3 месяца.

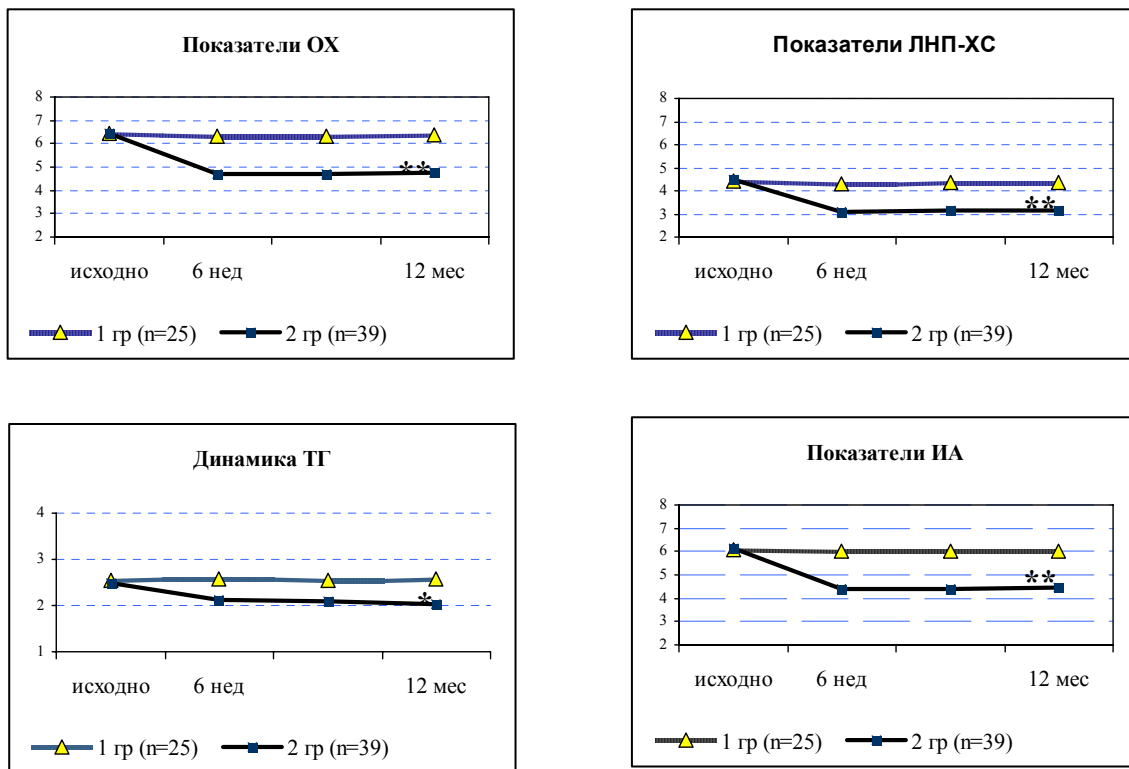
Проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование: ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях, эхокардиография (ЭХОКГ), велоэргометрическая проба (ВЭМ) и ХМ исходно и через 12 месяцев. Определяли липидный спектр (в ммоль/л) – общий холестерин (ОХ), ЛНП-ХС, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС), ТГ, концентрацию трансаминаз (в МЕ/л). Кровь для исследований брали в положении пациента сидя, из локтевой вены утром натощак через 12 ч воздержания от пищи. Концентрация ОХ, ЛВП-ХС и ТГ определялась на биохимическом анализаторе Sinchron CX4 DELTA фирмы Beckman. Концентрация ЛНП-ХС рассчитывалась по формуле W. Friedwald [13]; индекс атерогенности (ИА) – по формуле А.Н. Климова [14]. ВЭМ и ХМ осуществлялись через 72 ч. после отмены антиангинальных препаратов за исключением нитроглицерина короткого действия (использовался только в случае необходимости). ВЭМ выполнялась по стандартному протоколу Bruce [15]. Оценивали продолжительность непрерывной работы (ПР, в мин), пороговую мощность нагрузки (ПМ, Вт), “двойное произведение” (ДП, усл.ед.), продолжительность загрудинной боли (ПБ, мин), индекс ишемии (ИИ). ДП высчитывали по формуле [16], ИИ – по формуле: ИИ = степень депрессии сег-

мента ST (СДST, мм) x продолжительность депрессии сегмента ST (ПДST, мин) x количество отведений, в которых регистрировалась депрессия сегмента ST (КОST). При анализе результатов ХМ ("Memo Port 2000–4000", фирмы Hellige) оценивали количество болевых и безболевых эпизодов депрессии сегмента ST в течение суток и их продолжительность (в мин.). Полученный материал обрабатывали с помощью пакета STATISTICA. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для оценки достоверности результатов использовался критерий t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Во 2-й группе выявлен значимый гиполипидемический эффект ловастатина: снижение уровней ОХ (на 25,8%), ЛНП-ХС (на 28,7%), ИА (на 27,6%) ($p < 0,001$), ТГ (на 18,1%, $p < 0,01$). Динамика ЛВП-ХС оказалась недостоверной. Целевой уровень ЛНП-ХС во 2-й группе был достигнут на 6-й неделе приема только у 25 человек (64,1%). Остальным потре-

бовалось увеличить дозу до 40 мг в сутки. В среднем к 12 неделе лечения удалось добиться желаемой концентрации ЛНП-ХС. Показатели липидного спектра в контрольной группе достоверно не изменились (рис. 1).

Анализ показателей ВЭМ у пациентов 2-й группы после 12-месячного приема ловастатина обнаружил достоверное уменьшение продолжительности загрудинной боли ($p < 0,01$), глубины ($p < 0,05$) и длительности депрессии сегмента ST ЭКГ ($p < 0,01$). Повышение толерантности к физической нагрузке проявилось увеличением ($p < 0,05$) ПМ (в Вт) и ПР (в мин.). Кроме того, у анализируемой группы отмечалось достоверное уменьшение числа ЭКГ-отведений, в которых фиксировалась ишемическая депрессия сегмента ST ($p < 0,05$), и соответственно – снижение ИИ ($p < 0,05$). В контрольной группе показатели ишемии миокарда не подверглись достоверным изменениям (табл. 2).



* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

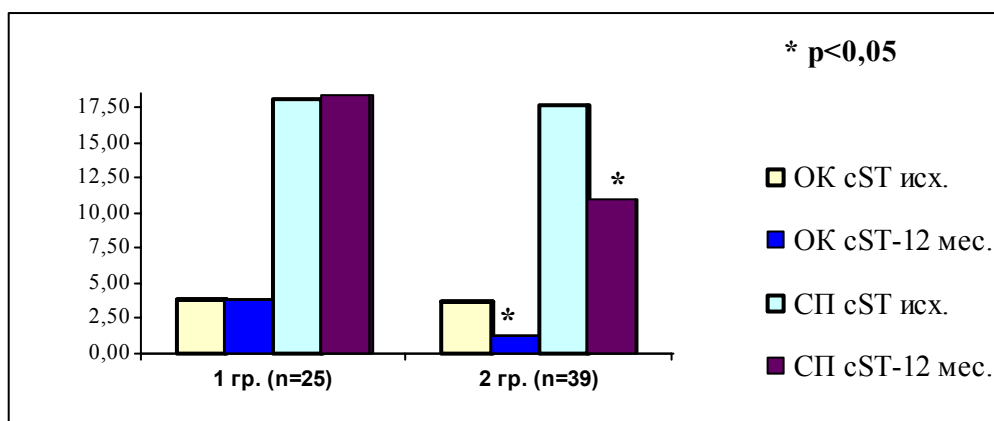
Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра.

Таблица 2

Динамика показателей ВЭМ в группах

Показатель	1 группа (n=25)		2 группа (n=39)	
	исходно	12 мес.	исходно	12 мес.
ООВР (кДж)	21,2±7,5	20,9±8,3	20,8±8,4	21,01±11,3
ПМ (Вт)	71,8±13,1	71,4±12,6	71,2±15,2	75,1±16,7*
ПР (мин)	5,33±3,1	5,18±1,9	5,28±1,8	5,97±3,1*
ДП макс. (у.е.)	271,1±41,2	270,5±35,2	271,2±48,3	279,3±49,1
METs (ME)	4,42±0,8	4,40±1,2	4,43±0,8	4,79±1,1**
ПБ (мин)	1,23±0,7	1,24±1,1	2,6±0,8	1,41±0,7**
СДST (мм)	0,88±0,4	0,89±0,6	0,85±0,3	0,61±0,2*
ПДST (мин)	2,4±1,2	2,5±0,8	2,23±0,7	1,11±0,9**
KOST	2,6±1,3	2,7±1,1	2,19±1,1	1,32±1,09*
ИИ	5,8±1,9	5,8±2,1	5,8±3,4	2,7 ±2,7**

* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.



OK cST – общее количество эпизодов депрессии cST за сутки;
СП cST – суммарная продолжительность депрессии cST за сутки (в мин.).

Рис. 2. Динамика показателей ХМ у исследуемых групп больных

Сравнение показателей ХМ в динамике за 12 месяцев у 2 группы установило суммарное уменьшение как числа эпизодов депрессии сегмента ST ($p<0,05$), так и суточной продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда (на 35,7%, $p<0,05$). В то же время при оценке ХМ контрольной группы не выявлено достоверно значимой динамики (рис. 2).

В течение всего 12-месячного периода наблюдения за пациентами, принимавшими лова-статин, не выявились сколько-нибудь значимые клинические и лабораторные проявления побочных эффектов от применения препарата. Один пациент на фоне повышения суточной дозы лова-статина до 40 мг отметил появление вздутия живота в течение двух дней, которое прошло са-

мостоятельно, поэтому не потребовалось сниже-ния или отмены лекарства.

Обсуждение. Настоящее исследование по-казало, что 12-месячное применение лова-статина в умеренных дозировках (20–40 мг/с) у больных со стабильной КБС наряду с гиполипидемиче-ским эффектом сопровождается достоверным уменьшением ишемических ЭКГ проявлений по данным ВЭМ и ХМ. Анализ результатов ВЭМ у пациентов, принимавших лова-статин, в отличие от контрольной группы обнаружил достоверное увеличение толерантности к физической нагруз-ке, что проявлялось в повышении ПМ и продол-жительности непрерывной физической нагрузки. Кроме того, уменьшилась длительность загру-динной боли и снизился ИИ. По данным ХМ на

фоне ловастатина отмечалось достоверное сокращение общего количества эпизодов депрессии сегмента ST, уменьшение суточной продолжительности болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Обнаруженное антиишемическое воздействие статина, вероятнее всего, обусловлено комплексным влиянием ингибиторов ГМГ-редуктазы на процессы атерогенеза в коронарных сосудах: улучшением эндотелиальной функции, стабилизацией состояния атеросклеротических бляшек, антиатерогенными, противовоспалительными свойствами, влиянием на ремоделирование сосудистой стенки. По-видимому, такого рода многостороннее воздействие препарата на процессы атеросклероза и определяет, в конечном итоге, уменьшение ишемии миокарда.

Дислипидемия может дополнительно снизить микроциркуляторный резерв и оказать негативное влияние на эндотелийзависимую вазодилатацию, что вызывает снижение ишемического порога. Возможно, поэтому, у пациентов с КБС и дислипидемиями дисфункция коронарной вазодилатации частично или в целом восстанавливается липидснижающей терапией. Так, в ряде исследований показано, что лечение статинами или селективный ЛПНП-аферез улучшает перфузию миокарда и уменьшает ишемию во время нагрузки у больных с КБС [8, 17]. Назначение статинов уменьшает коронарную вазоконстрикцию и увеличивает кровоток при внутрикоронарном введении ацетилхолина [18]. Видимо, состояние коронарного кровотока зависит не только от выраженности анатомических изменений, состояния эндотелия, но и регулируется метаболическими сдвигами, в частности, дислипидемией. Исследование аторвастатина с использованием добутовой пробы на фоне тканевой миокардиальной Допплер-ЭХОКГ установило уменьшение количества ишемических сегментов ЭКГ, улучшение миокардиального сократительного резерва и коронарного кровотока [19].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость применения статинов у больных с КБС в качестве базисной терапии, так как основную роль в развитии заболевания играет дислипидемия, приводящая к атеросклерозу коронарных артерий. Таким образом, назначение статинов у больных с КБС и дислипидемиями на фоне антиагрегантов и антиангинальных препаратов, в существенной степени определяет благоприятное клиническое воздействие на миокардиальную ишемию и течение КБС.

Литература

1. Мейманалиев Т.С. Реформирование здравоохранения Кыргызстана: место кардиологии в деятельности семейного врача // Центральноеазиатск. мед. ж. – 2002. – Т. 6. – С. 302–305.
2. Cheung B.M., Lauder I.J., Lau C.P., et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. // Br J Clin Pharmacol. – 2004. – V. 7. – P. 640–651.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). – Lancet, 1994. – V. 344. – P. 1383–1389.
4. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – V. 45. – P. 89–118.
5. van Boven A.J., Jukema J.W., Zwinderman A.H., et al. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. // Circulation. – 1996. – V. 94. – P. 1503–1505.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. // N Engl J Med. – 2004. – V. 350. – P. 1495–1504.
7. Verri V., Cunha A.B., Tessarolo L.E., et al. Reduction of myocardial ischemia with simvastatin in addition to conventional treatment in patients with chronic coronary artery disease. // Rev Port Cardiol. – 2004. – V. 23. – P. 1089–1105.
8. Claeys M.J., Cosyns B., Hoffer E., et al. Short-term effect of atorvastatin on ischaemic threshold in hypercholesterolaemic patients with stable ischaemic heart disease. // Acta Cardiol. – 2004. – V. 59. – P. 269–274.
9. Liem A.H., van Boven A.J., Veeger N.J., et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. // Eur Heart J. – 2002. – V. 3. – P. 1931–1937.
10. Bogaty P., Dagenais G.R., Poirier P., et al. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. // Am J Cardiol. – 2003. – V. 92. – P. 1192–1195.
11. Керимкулова А.С., Норузбаева А.М., Абилова С.С. и др. Влияние терапии ловастатином на прогрессирование атеросклероза экстракраниального отдела сонных артерий у пациентов с дислипидемией. // Центральноеазиатск. мед. ж. – 2005. – V. XI. – P. 5–9.

12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // JAMA. – 2001. – V. 285. – P. 2486–2497.
13. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin Chem. – 1972. – V. 18. – P. 499–502.
14. Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца. // Кардиология. – 1983. – V. 10. – P. 82–83.
15. Froelicher V.F. Exercise and the heart. // Clinical concepts. – 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers. – 1987.
16. Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Марцевич С.Ю., и др. Методические подходы к оценке эффективности антиангинальных препаратов у больных со стенокардией с помощью парных велоэргометрических нагрузок. // Кардиология. – 1985. – V. 4. – P. 35–40.
17. Mellwig K.P., Baller D., Gleichmann U., et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. // Atherosclerosis. – 1998. – V. 139. – P. 173–178.
18. Egashira K., Hirooka Y., Kai H., et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium – dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. // Circulation. – 1994. – V. 89. – P. 2519–2524.
19. Bountiukos M., Rizzello V., Krenning B.J., et al. Effect of Atorvastatin on Myocardial Contractile Reserve Assessed by Tissue Doppler Imaging in Moderately Hypercholesterolemic Patients Without Heart Disease. // Am J Cardiol. – 2003. – V. 92. – P. 613–616.