

Липидные и нелипидные эффекты аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом

А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, А.А. Быльева, В.С. Задионченко*

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Lipid and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome

A.A. Yalymov, G.G. Shekhyan, A.A. Bylyeva, V.S. Zadionchenko*

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффекты ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 116 больных с ОКС, распределенных на 2 сравнимые группы (гр.). Общий срок наблюдения за пациентами составил 180 ± 7 дня.

Результаты. На фоне 6 мес. наблюдения, пациенты, принимавшие аторвастатин, продемонстрировали лучшую клиническую эффективность лечения, выявлено обратное развитие ремоделирования левого желудочка и рост фракции выброса на 16,5% ($p < 0,05$), улучшились показатели микроциркуляции и эндотелиальной активности. Аторвастатин способствовал снижению частоты и продолжительности ишемических эпизодов, возникновению аритмий сердца. Только пациенты, получавшие аторвастатин, достигли целевых значений общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и достоверной положительной динамики реологических свойств крови и коагуляционного гемостаза. В гр. аторвастатина уровни фактора Виллебранда и С-реактивного белка были ниже на 28,8% ($p < 0,01$) и 60,2% ($p < 0,001$), чем в контрольной гр., соответственно.

Заключение. Аторвастатин (Аторис) уменьшает эндотелиальную дисфункцию, улучшает перфузию миокарда, параметры центральной и периферической гемодинамики у больных с ОКС, что способствует более благоприятному клиническому течению заболевания.

Ключевые слова: ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, аторвастатин, острый коронарный синдром, центральная гемодинамика, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, реология.

Aim. To study the effects of an HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 116 ACS patients, divided into two comparable groups. Total follow-up time was 180 ± 7 days.

Results. In 6 months of the follow-up, the patients receiving atorvastatin demonstrated better clinical effectiveness, left ventricular hypertrophy regression, ejection fraction increase by 16,5% ($p < 0,05$), improved microcirculation and endothelial function. Atorvastatin was also linked to reduced incidence and duration of ischemic episodes and lower incidence of cardiac arrhythmias. Only the patients receiving atorvastatin achieved target levels of blood lipids and demonstrated significant improvement in blood rheology and coagulation. In the atorvastatin group, the levels of von Willebrand factor and C-reactive protein were by 28,8% ($p < 0,01$) and 60,2% ($p < 0,001$) lower than those in the control group, respectively.

Conclusion. Atorvastatin improved endothelial function, myocardial perfusion, and central and peripheral hemodynamics in ACS patients, which facilitated a less severe clinical course of the disease.

Key words: HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, acute coronary syndrome, microcirculation, central hemodynamics, endothelial dysfunction, reology.

© Коллектив авторов, 2009
Тел. 689-63-24 (кафедра)
e-mail: zvladimir@bk.ru
tyalymov@rbcmail.ru

[Ялымов А.А. — ассистент кафедры терапии и семейной медицины, Шехян Г.Г. — доцент кафедры, Быльева А.А. — ассистент кафедры, Задионченко В.С. (*контактное лицо) — профессор кафедры].

Острый коронарный синдром (ОКС) объединен общим морфологическим субстратом – нестабильной атеросклеротической бляшкой (АБ), потерявшей свою целостность в ходе асептического воспаления. Потеря целостности АБ предопределяет формирование тромба, приводящее к полной или частичной блокаде коронарной артерии [1-3]. Клиническое и прогностическое значение коронарного атеросклероза определяется в основном количеством АБ, подвергшихся повреждению с последующим формированием пристеночного или окклюзирующего тромба [7-11]. Ближайший и отдаленный прогноз у таких пациентов весьма серьезен: по данным многоцентрового исследования GUSTO IIb (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II), смертность от ОКС в сроки до 30 сут. составила 6,1%, в течение одного года – 11,1% [1,7]. В исследовании FRISC II (Fragmin and fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease), в котором в течение 6 мес. наблюдали за 2457 пациентами с нестабильной стенокардией (НС), установлено, что у 10% больных возник острый инфаркт миокарда (ИМ), смертность в этот период составила 2,9% [5,8].

В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии сохраняется актуальность поиска новых схем лечения. В ряде исследований за последние годы: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering), продемонстрировано успешное применение статинов с целью первичной и вторичной профилактики гиперхолестеринемии (ГХС), достоверно доказано снижение общей смертности (ОС) на 30%, риска возникновения коронарных осложнений – на 42%, нефатального ИМ – на 37% [7]. В настоящее время активно проводятся исследования по раннему назначению статинов при ОКС. По данным ряда авторов, при включении статинов в первые 24 ч в комплекс лечения ОИМ внутрибольничная летальность снижалась на 13%, летальность в течение 18 мес. после ИМ – на 50% [7].

Интерес к статинам – ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы обусловлен не только способностью препаратов снижать содержание атерогенных липопротеидов, но и наличием нелипидных эффектов. Однако влияние аторвастатина на различные факторы атеротромбоза недостаточно изучено.

Целью настоящего исследования было изучение применения ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения) в дозе 40 мг/сут. у больных с ОКС, его влияние на клиническое течение заболевания и его исходы, качество

жизни (КЖ) больных с ОКС, основные параметры центральной и периферической гемодинамики, электрическую нестабильность миокарда и степень дисфункции эндотелия (ЭД) на различных этапах заболевания. Оценивали клинико-экономическую эффективность терапии аторвастатином больных с ОКС.

Материал и методы

В исследование включены 116 больных с ОКС, находившихся на лечении в блоке кардиореанимации городской клинической больницы № 11. Пациенты были распределены на 2 сравнимые группы (гр.) с учетом проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска (ФР) и длительности ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе.

В I (основную) гр. (ОГ) были включены 56 пациентов, которые получали комплексную терапию с присоединением аторвастатина. Препарат назначался в 1-2-е сутки ОКС, начальная доза аторвастатина составляла 40 мг/сут. Дозу препарата подбирали методом титрования под контролем состояния пациента, уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), печеночных трансаминаз. Подбирали наибольшую переносимую дозу, которая составила в среднем 19,6 мг/сут.

II контрольную группу (ГК) составили 60 пациентов, которым была назначена традиционная терапия ОКС, включающая дезагреганты, антикоагулянты, нитраты и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Общий срок наблюдения за пациентами составил 180 ± 7 дней (таблица 1).

Состояние больных анализировали в 3 этапа: на 1-2 сут. госпитализации, на 30-е и 180-е сут. наблюдения. Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводилось определение показателей гемореологии, активности фактора Виллебранда (ФВб), липидного спектра, С-реактивного белка (СРБ), электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате “VIVID 5” GE. Суточное мониторирование (СМ) ЭКГ при помощи программного обеспечения Астрокард фирмы МЕДИТЕК (Россия). Состояние микроциркуляции (МЦ) оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии “ЛАКК-01”. КЖ изучали с помощью опросников FS-36. О толерантности к физической нагрузке (ТФН) судили по результатам тредмил-теста (на 180-е сут.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы “STATISTICA 6” производства StatSoft Russia, 1999г. Для описания количественных признаков, соответствующих параметрическому (нормальному) распределению, рассчитывались среднее значение признака M , стандартное отклонение (m). Значения представлены в форме $M \pm m$. Достоверность различий между группами оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность терапии оценивалась в конце первого этапа (стационарного) и через 6 мес. (амбулаторного) наблюдения с учетом самооценки пациентов, течения заболевания, результа-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с ОКС ($M \pm m$)

Количество больных	I гр. (ОГ) n=56		II гр. (ГК) n=60	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины (%)	26	46,4	27	45,0
Женщины (%)	30	53,6	33	55,0
Средний возраст (лет)	62,2 $\pm$ 7,2		60,9 $\pm$ 8,2	
ИБС в анамнезе	47	83,9	50	83,3
ОКС с подъемом ST	14	25,0	14	23,3
ОКС без подъема ST	42	75,0	46	76,7
НК по NYHA (I-II ФК)	34	60,7	40	66,7
ОЛН по Killip (2-4 класс)	22	39,3	19	31,7
ФР ИБС:				
- АГ	45	80,4	48	80,0
- курение	15	26,8	14	23,3
- Ож	16	53,3	13	21,7
- СД	15	26,8	16	16,7
Исходный уровень ОХС, ммоль/л	6,23 $\pm$ 0,1		6,38 $\pm$ 0,16	
Исходный уровень ХС ЛНП, ммоль/л	4,52 $\pm$ 0,08		4,27 $\pm$ 0,12	
Исходный уровень ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,07		1,1 $\pm$ 0,08	
Исходный уровень ТГ, ммоль/л	3,11 $\pm$ 0,19		2,96 $\pm$ 0,17	

Примечание: НК — недостаточность кровообращения ОЛН — острая легочная недостаточность.

тов холтеровского мониторирования ЭКГ и пробы с ФН. К концу стационарного периода наблюдения общая летальность по гр. составила 5,2%: 3,6% в ОГ и 6,7% в ГК. Ранняя постинфарктная стенокардия, потребовавшая интенсификации антиангинальной терапии, отмечена у 5,4% пациентов ОГ и у 8,3% — ГК. Развитие ИМ и/или рецидива ИМ, включая летальные исходы, зафиксированы у 10 (16,7%) пациентов ГК и у 6 (10,7%) больных ОГ. Во всех случаях диагноз ИМ был подтвержден данными ЭКГ, повторным повышением кардиоспецифических ферментов. Суммарная частота случаев смерти, рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии была на 12,1% ниже в ОГ. Прогрессирование сердечной недостаточности (СН) выявлено у 2 пациентов I гр. и 4 пациентов II гр. (таблица 2).

Через 30 сут. лечения пациенты обеих гр. отмечали стабилизацию состояния, практически исчезли приступы стенокардии в покое. Переход стенокардии напряжения в более низкий функциональный класс (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов на ≥ 1 отмечен у 30 (53,6%) пациентов ОГ и 25 (41,7%) пациентов — ГК. Положительная динамика в распределении пациентов по ФК стенокардии в ГК оказалась менее выраженной. Преимущественно преобладали II ФК — 41,7% и III ФК — 31,7%, на долю I ФК пришлось

23,3%, стенокардия IV ФК выявлена у 3,3%. Прогрессирование стенокардии отмечено у 6,7% пациентов, что на 3,1% больше, чем в ОГ.

В оценке клинического состояния больных ОКС через 6 мес. от начала заболевания приняли участие 107 пациентов. Один пациент из ОГ был исключен из исследования в связи с возникновением побочных эффектов от приема аторвастатина (миопатия), 2 больных из ГК отзывали свое согласие на дальнейшее участие в исследовании без объяснения причины. 6 больных скончались на госпитальном этапе исследования. К 180 сут. наблюдения зарегистрирован один летальный исход среди пациентов ОГ, смерть наступила на 157 сут. наблюдения в результате развития массивной тромбоэмболии в систему легочной артерии, осложненной острым легочным сердцем. Среди пациентов ГК зафиксированы 5 летальных исходов, причиной которых явились повторные ИМ, осложненные острой левожелудочковой недостаточностью. Количество повторных госпитализаций в ОГ было значительно меньше, чем в ГК. У одного пациента (1,8%) на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сут. было обнаружено повышение трансаминаз > 3 лабораторных норм, что потребовало лишь снижения дозы препарата до 10 мг/сут. (таблица 3).

К 180 сут. наблюдения среди пациентов ГК преобладал II ФК стенокардии, в то время как у пациентов ОГ доминировал I ФК стенокардии (таблица 4).

Таблица 2

Неблагоприятные исходы и побочные явления терапии у больных с ОКС на 30 сут. наблюдения (n,%)

Побочные явления	I гр. n=56	II гр. n=60	$\Delta\%$
Смерть	2 (3,6)	4 (6,7)	-3,1
Рецидив ИМ или его развитие	6 (10,7)	10 (16,7)	-6,0
Ранняя постинфарктная стенокардия	3 (5,4)	5 (8,3)	-2,9
Смерть+ИМ+ишемия	11 (19,6)	19 (31,7)	-12,1
Инсульт	0 (0)	1 (1,7)	-1,7
Прогрессирование СН	2 (3,6)	4 (6,7)	-3,1
Повышение трансаминаз	1 (1,8)	0 (0)	+1,8
Миопатия от приема аторвастатина	1 (1,8)	0 (0)	+1,8

Примечание: $\Delta\%$ по сравнению с ГК.

Таблица 3

Неблагоприятные исходы и побочные явления у больных с ОКС на 180 сут. наблюдения (n,%)

Побочные явления	ОГ n=53	ГК n=54	Δ%
Смерть	1 (1,9)	5 (9,2)	-7,3
Рецидив/повторный ИМ	1 (1,9)	5 (9,2)	-7,3
НС	3 (5,7)	7 (12,9)	-7,2
Смерть+ИМ+ишемия	5 (9,4)	17 (31,5)	-22,1
Прогрессирование СН	0 (0)	2 (3,7)	-3,7
Пароксизмальная мерцательная аритмия	2 (3,8)	1 (1,8)	+2,0
Повышение трансаминаз	1 (1,9)	0 (0)	+1,9
Повторные госпитализации	7 (13,1)	15 (27,8)	-14,7

Примечание: Δ% по сравнению с ГК.

Результаты тредмил-теста, проведенного по модифицированному протоколу Bruce R., через 6 мес. лечения показали, что основное число пациентов в каждой гр. имели среднюю ТФН. Максимальное количество больных с низкой ТФН – 20,4% зафиксировано во II гр., значение этого показателя в I гр. составило 9,6%. У небольшого числа пациентов регистрировалась высокая ТФН – 19,2% и 12,3% в ОГ и ГК, соответственно (таблица 5).

Анализ данных, полученных при помощи опросника FS-36, в ОГ на 180 сут. исследования показывает достоверное увеличение физической активности больных, уменьшение степени ограничения повседневной деятельности проблемами со здоровьем и болевыми приступами. Оценка пациентами общего состояния здоровья и жизненной активности также повышается. Среди пациентов ГК положительная динамика КЖ по результатам опросника FS-36 была менее выражена (таблица 6).

При анализе исходного состояния центральной гемодинамики было обнаружено, что значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем были ниже нормальных, в связи с большим снижением сократительной способности миокарда у больных с ОКС. Показатели конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (КСО и КДО) находились на верхней границе нормы или несколько выше. Таким образом, исходные данные ЭхоКГ свидетельствовали о процессах раннего ремоделирования ЛЖ. Диастолическая дисфункция исходно имела место у 50,8% пациентов с ОКС.

Исследование параметров центральной гемодинамики через 1 мес. терапии свидетельствует о процессах дальнейшего ремоделирования ЛЖ. Стабилизация сократительной функции происходила на фоне прогрессирующего расширения ЛЖ, увеличения его сферичности и уменьшения степени асинергии миокарда. Рост КСО и КДО более выражен среди пациентов ГК, а увеличение глобальной сократимости ЛЖ у данных пациентов было минимальным. Через 6 мес. лечения, в отличие от больных ГК, пациенты, получавшие аторвастатин, имели достоверно лучшую динамику структурно-функциональных параметров сердца, отражающую процесс обратного развития ремоделирования ЛЖ. Рост ФВ ЛЖ среди пациентов ОГ составил 16,5% ($p<0,05$), у больных ГК всего 12,0% ($p<0,05$).

Проведенное исследование свидетельствует о стабилизирующем действии препарата на структуру диастолического наполнения ЛЖ. В конце исследования диастолическая дисфункция отсутствовала у 68,8% больных ОГ и только у 38% в ГК. У пациентов ГК выявлены наиболее тяжелые нарушения диастолической функции по рестриктивному типу, свидетельствующие об увеличении жесткости миокарда и прогрессировании СН (таблица 7).

При анализе исходного состояния МЦ имели место существенные отклонения основных параметров от нормального уровня. В целом отмечается снижение среднего показателя МЦ (ПМ) на 44,2%. Индекс эффективности МЦ (ИЭМ), отражающий ритмическую структуру колебаний тканевого кровотока, также значительно снижен у больных с ОКС,

Таблица 4

Распределение ФК стенокардии напряжения у больных ОКС через 6 мес. терапии

ФК стенокардии	ОГ (n=52)		ГК (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
I	26	50,0%	9	18,3%
II	22	42,3%	31	63,3%
III	4	7,7%	10	20,4%

Таблица 5

Результаты тредмил-теста у больных с ОКС на 180 сут. наблюдения

ТФН	ОГ (n=52)		ГК (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
Высокая	10	19,2	6	12,3
Средняя	37	71,2	33	67,3
Низкая	5	9,6	10	20,4

Таблица 6

Качество жизни (опросник FS-36)
на амбулаторном этапе ($M \pm m$)

Параметр	ОГ		ГК	
	180 сут.	$\Delta\%$	180 сут.	$\Delta\%$
ФА	97,2 $\pm$ 7,1***	+38,9	78,8 $\pm$ 7,7*	+28,9
РФ	89,8 $\pm$ 7,3***	+48,5	79,3 $\pm$ 5,1***	+36,9
ИБ	94,7 $\pm$ 4,3***	+21,9	81,2 $\pm$ 4,2	+2,9
ОЗ	65,3 $\pm$ 1,9**	+12,9	64,4 $\pm$ 1,3*	+7,8
ЖА	61,9 $\pm$ 5,4***	+47,6	58 $\pm$ 4,5***	+34,5
СФ	77,2 $\pm$ 5,1***	+33,5	62,7 $\pm$ 5,2*	+30,3
РЭ	76,7 $\pm$ 6,9	+9,5	72,4 $\pm$ 7,5	+5,2
ПЗ	67 $\pm$ 4,6*	+25,8	71,4 $\pm$ 3,8***	+34,4

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным. ФА – физическая активность (Physician Function), РФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physician Functioning), ИБ – интенсивность боли (Bodily Pain), ОЗ – общее состояние здоровья (General Health), ЖА – жизненная активность (Vitality), СФ – социальное функционирование (Social Functioning), РЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional), ПЗ – психическое здоровье (Mental Health).

что вполне объяснимо, т. к. при снижении сердечного выброса периферический кровоток уменьшается. Было выявлено повышение эндотелиальной активности ($\alpha/3\text{СКО}$) в среднем на 48,7%, что может быть расценено как реакция на резкое снижение сердечного выброса, приводящего к снижению тканевого кровотока и повышению вазомоторной активности микрососудов. У всех больных возрастает внутрисосудистое сопротивление (A_{CF}/PM) в среднем на 40,8%.

Исследование микрогемодинамики у больных с ОКС показало преобладание спастических явлений в системе русла МЦ (МЦР) – 31,9%, обусловленных, по-видимому, гиперактивацией симпатoadреналовой системы (САС) и ЭД с преобладанием выработки вазоконстрикторных агентов. У 25,9% пациентов регистрировались более тяжелые нарушения МЦ, характеризующиеся патологией во всех звеньях МЦР – сочетание явлений спазма приносящих артериол и стаза тока крови на уровне капилляров, а также нарушение оттока крови из венул

и посткапилляров. Преобладание застойных явлений в венолярном и посткапиллярном звеньях микрогемодинамики наблюдалось у 12% больных. У 7,8% пациентов на фоне спазма приносящих сосудов и нормальными значениями показателя перфузии тканей наблюдалась высокая активность пульсовых колебаний, которая связана с выраженным атеросклерозом и снижением “демпфирующей” функции резистивных сосудов. Данные явления характеризуют гиперемию капиллярного звена МЦР.

На фоне 6-месячной терапии у всех пациентов увеличился ПМ: максимально в ОГ на 46,3% ($p < 0,001$); в ГК динамика этого показателя была менее выражена и составила – 38,7% ($p < 0,001$). Исходно повышенное A_{CF}/PM достигло нормальных значений среди больных ОГ и ГК. В итоге пациенты ГК имели достоверно более высокий уровень A_{CF}/PM по сравнению с больными ОГ (27,1%, $p < 0,001$). Показатель $\alpha/3\text{СКО}$ достигает нормальных значений у пациентов ОГ (таблица 8).

К концу 6 мес. наблюдения у больных с ОКС повышается роль активных механизмов регуляции МЦР (миогенный тонус, пульсовые влияния) и снижается роль пассивных механизмов (нейрогенный тонус, респираторные влияния). Динамика этих показателей объясняется снижением гиперактивности нейрогуморальных систем: САС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшением выраженности ЭД сосудов и улучшением реологических свойств крови.

К 180 сут. во всех гр. увеличилось число больных без значимых нарушений МЦ: в ОГ до 82,7%, в ГК до 49%. В ОГ на долю патологических гемодинамических типов МЦ (ГТМ) пришлось: 11,5% – спастический ГТМ и 5,8% – стазических ГТМ. Среди пациентов, получавших базисную терапию, у 26,5% получен спастический, у 18,4% стазический и у 6,1% застойный ГТМ (таблица 9).

Несмотря на проводимую терапию, во всех гр. сохраняются спастические и стазические явления в системе микрогемодинамики, свидетельствующие о развитии и прогрессировании недостаточности

Таблица 7

Динамика основных показателей ЭхоКГ у больных с ОКС на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	ОГ				
	Исходно	30 сут.	$\Delta\%$	180 сут.	$\Delta\%$
КДО, мл	152,7 $\pm$ 3,1	154,2 $\pm$ 3,3	1,0	156,8 $\pm$ 3,6	2,7
КСО, мл	86,1 $\pm$ 2,6	84,3 $\pm$ 2,9	-2,1	77,1 $\pm$ 2,4*	-10,4
ФВ, %	43,6 $\pm$ 2,1	45,3 $\pm$ 3,5	3,9	50,8 $\pm$ 2,0*	16,5
ИЛС, ед.	1,63 $\pm$ 0,2	1,54 $\pm$ 0,2	-5,5	1,50 $\pm$ 0,3	-6,3
Показатель	ГК				
	Исходно	30 сут.	$\Delta\%$	180 сут.	$\Delta\%$
КДО, мл	153,2 $\pm$ 3,0	155,3 $\pm$ 3,2	1,4	161,6 $\pm$ 3,0*	5,4
КСО, мл	84,6 $\pm$ 2,9	84,2 $\pm$ 2,2	-0,5	80,4 $\pm$ 2,7	-5,0
ФВ, %	44,8 $\pm$ 2,0	45,8 $\pm$ 2,7	2,2	50,2 $\pm$ 1,9*	12,0
ИЛС, ед.	1,6 $\pm$ 0,4	1,56 $\pm$ 0,3	-2,5	1,52 $\pm$ 0,3	-5,0

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность и $\Delta\%$ по сравнению с исходным; ИЛС – индекс локальной сократимости.

Таблица 8

Динамика параметров ЛДФ-граммы у больных с ОКС на фоне различных видов терапии (M±m)

Показатель	Исходно	30 сут.	180 сут.	Δ%
ОГ				
ПМ, перф. ед.	6,5±0,2	9,1±0,4***	12,1±0,7***	46,3%***
ИЭМ, перф.ед.	0,9±0,1	1,3±0,1**	1,4±0,2*	35,7%*
α/ЗСКО, %	12,1±2,2	9,6±1,6	8,3±1,4	-31,4%
АСФ/ПМ, перф.ед.	7,0±0,4	5,1±0,2***	4,3±0,4***	-38,6%***
ГК				
ПМ, перф. ед.	6,8±0,1	7,7±0,4*	11,1±0,8***	38,7%***
ИЭМ, перф.ед.	1,1±0,1	1,4±0,1*	1,3±0,1	15,4%
α/ЗСКО, %	12,3±2,0	13,6±1,9	9,0±1,6	-26,8%
АСФ/ПМ, перф.ед.	6,8±0,6	7,0±0,4	5,9±0,3	-13,2%

Примечание: *р и Δ% по сравнению с исходно; *р<0,05; **р<0,01; ***р<0,001.

кровообращения (НК) и ЭД. Анализ полученных результатов выявил, что наименьшие положительные изменения капиллярного кровотока были у пациентов ГК. По-видимому, это обусловлено повышенным сосудистым сопротивлением, препятствующим адекватной перфузии тканей.

Анализ холтеровского мониторингирования ЭКГ показал наличие эпизодов ишемического смещения сегмента ST у 31,9% пациентов. Наджелудочковая эктопическая активность: частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ), наджелудочковая тахикардия (НЖТ), пароксизмальная мерцательная аритмия (ПМА) имели место у 76,7% больных. Желудочковая эктопическая активность зарегистрирована у 42,2% больных, из них у 6,9% фиксировались пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ). Исследование показателей холтеровского мониторингирования ЭКГ в динамике показало значительное преимущество терапии с включением аторвастатина, который достоверно снижал частоту и продолжительность ишемических эпизодов депрессии ST у больных с ОКС, возникновение желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца (таблица 10).

К 30 дню лечения аторвастатином все пациенты достигли целевых значений ОХС, ХС ЛНП. Обнаружено достоверное снижение уровня ОХС на 43,5%, ХС ЛНП на 54,4%, триглицеридов (ТГ) на 26,0%. Значимого влияния препарата на ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) не было. В ГК существенных изменений липидного спектра плазмы крови не наблюдалось. Через 6 мес. лечения аторвастатином у пациентов ОГ сохраняются целевые значения уровня ОХС ($3,9 \pm 0,17$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($1,9 \pm 0,12$ ммоль/л). Значимых изменений уровня ХС ЛВП и ТГ не произошло. В ГК несмотря на соблюдение гиполипидемической диеты в течение 6 мес. значимых изменений липидного профиля не выявлено (таблица 11).

Важную роль в развитии ОКС играют нарушения тромбоцитарно-реологического и коагуляционного гемостаза. Выявлена исходно высокая способность тромбоцитов к выбросу биологически

активных веществ (БАВ) с последующей их агрегацией. По сравнению с нормальными показателями, спонтанная агрегация тромбоцитов была повышена на 58,3% ($p < 0,05$), индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ) ($R_{0,5 \text{ max}}$) — на 26,4% ($p < 0,05$). Показатели вязкости крови и плазмы у больных с ОКС, значительно превышали нормальные значения. Исследование вязкости крови показало, что при острой коронарной недостаточности реологические свойства крови неоднородны и разнятся в зависимости от скоростей сдвига, отражающих условия циркуляции крови в различных отделах сосудистого русла. Высокие скорости сдвига — в крупных и средних сосудах, низкие — на уровне МЦ [2,3,6,13,15,20].

При оценке коагуляционного гемостаза у больных с ОКС также был отмечен значительный сдвиг исследуемых показателей в сторону гиперкоагуляции. Уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у обследованных пациентов был на 10,5% ниже нормы, содержание фибриногена в крови на 8,5% превышало нормальные значения.

На госпитальном этапе наблюдения выявлены благоприятные изменения показателей тромбоцитарно-реологического и коагуляционного гемостаза обусловленные, в основном, включением в терапию

Таблица 9

Изменения ГТМ у больных ОКС на фоне терапии (%)

ГТМ	ОГ		
	Исходно	30 сут.	180 сут.
Нормоциркуляторный	22,4	69,7	82,7
Гиперемический	7,8	0	0
Спастический	31,9	21,4	11,5
Стазический	25,9	7,1	5,8
Застойный	12,0	1,8	0
ГК			
Нормоциркуляторный	22,4	33,3	49,0
Гиперемический	7,8	13,3	0
Спастический	31,9	21,7	26,5
Стазический	25,9	25,0	18,4
Застойный	12,0	6,7	6,1

Таблица 10

Динамика показателей суточного мониторингирования ЭКГ на фоне терапии (Δ%)

Показатель	ОГ		ГК	
	30 сут. n=53	180 сут. n=52	30 сут. n=54	180 сут. n=49
Частота выявления НЖЭ, %	-19,8	-34,6	-12,5	-16,6
Частота выявления НЖТ, %	-10,7	-10,7	-5,0	-5,0
Выявление МА, %	-14,2	-12,3	-12,8	-10,1
Частота выявления ЖЭ, %	-26,4	-28,1	-21,9	-14,3
Частота выявления ЖТ, %	-7,1	-7,1	-4,9	-6,7
Число эпизодов ишемии	-22,7	-24,4	-9,4	-7,1
Средняя продолжительность эпизода ишемии, мин	-39,4*	-45,4*	-18,1	-28,1
-безболевой ишемии	-28*	-50,3*	-12,7	-26,6*
-болевой ишемии	-21,6	-42,0	-17,9	-38,7*
Макс.смещение ST, мВ	-22	-17,4	-18	0

Примечание: *р и Δ%, по сравнению с исходом; *р<0,05; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

больных с ОКС антикоагулянтов и дезагрегантов. При сравнительном анализе групп установлено, что у пациентов, не получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, регистрировались более высокие показатели агрегационной активности тромбоцитов. $R_{spont.}$ и $R_{0,5}$ на 3' в ГК были на 5,5% (р<0,05) и 9,8% (р<0,05), соответственно, выше, чем у пациентов из ОГ. Вязкость крови на всех скоростях сдвига у пациентов ГК была достоверно выше, по сравнению с ОГ. К 180 сут. наблюдения сохраняется тенденция к улучшению показателей агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная у больных, лечившихся аторвастатином. При сравнительном анализе гр. обнаружено, что у пациентов, не получавших ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, регистрировались более высокие показатели агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с таковыми у больных, принимавших аторвастатин. $R_{spont.}$ и $R_{0,5}$ на 3' в ГК были на 13,4% и 11,8% соответственно, выше, чем у пациентов ОГ, без достоверных различий.

На фоне проводимой терапии положительная динамика реологических свойств крови наблюдает-

ся во всех гр., но достоверное изменение вязкостных показателей на высоких скоростях сдвига, выявлено только у пациентов ОГ. Во всех гр. происходит снижение индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), отражающего способность эритроцитов к процессу агрегации, также прослеживается тенденция к увеличению индекса деформации эритроцитов (ИДЭ) характеризующего жесткость их мембраны и способность к деформации в потоке. К 30 сут. вязкость плазмы крови у всех обследованных пациентов снижается незначительно, не достигая нормальных значений.

Через 6 мес. лечения у пациентов ОГ и ГК продолжает уменьшаться вязкость крови на различных скоростях сдвига и ИПЭ, на фоне повышения ИДЭ. Такая динамика реологических показателей отражает снижение жесткости мембраны эритроцитов, большую способность их деформироваться в потоке, а значит улучшение текучести крови, что ведет к регрессу явлений стаза и застоя в МЦР и снижению риска повторных ишемических событий (таблица 12).

За период стационарного лечения больных с ОКС в коагуляционном гемостазе выявлена положительная динамика. АЧТВ возросло на 29,1% (р<0,001), 26,0% (р<0,001) соответственно, в ОГ и ГК. Протромбиновый индекс и уровень фибриногена в ОГ снизились на 10,3% (р<0,01) и 29,2% (р<0,01) соответственно, в ГК динамика этих показателей составила 8,3% (р<0,05), 13,7% (р<0,05) соответственно. За период амбулаторного наблюдения существенных изменений показателей коагуляционного гемостаза не отмечено. Среди пациентов ОГ отмечается снижение уровня фибриногена на 42,8% (р<0,001) от исходного, в то время как в ГК имеет место обратная тенденция. У больных ГК через 6 мес. наблюдения содержание фибриногена в крови было на 21,8% выше, чем у пациентов ОГ. По остальным параметрам гр. статистически не различались. По-видимому, стабилизацией

Таблица 11

Динамика липидного спектра крови у больных ОКС в процессе лечения $M \pm m$

Показатели, ммоль/л	Исходно	30 сут.	180 сут.
ОХС:			
ОГ	6,23±0,1	3,52±0,08***	3,9±0,17***
ГК	6,38±0,16	6,2±0,13	5,7±0,23*
ХС ЛНП:			
ОГ	4,52±0,08	2,06±0,02***	1,9±0,12***
ГК	4,27±0,12	4,12±0,09	3,8±0,14*
ХС ЛВП:			
ОГ	1,0±0,07	1,03±0,07	1,1±0,09
ГК	1,1±0,08	1,1±0,09	1,25±0,1
ТГ:			
ОГ	3,1±0,19	2,3±0,08***	2,3±0,1***
ГК	2,96±0,17	3,23±0,11	3,0±0,1

Примечание: *р<0,05; ***р<0,001 по сравнению с исходом.

Таблица 12

Динамика ($\Delta\%$) показателей тромбоцитарно-реологического гемостаза на фоне терапии

Показатель	ОГ		ГК	
	30 сут.	180 сут.	30 сут.	180 сут.
$R_{\text{спонт.}}$, отн. ед.	-36,8**	-39,6**	-33,3**	-33,2**
$R_{0,5\text{max}}$, отн. ед.	-25,0*	-25,2*	-21,9*	-11,9*
$R_{0,5}$ на 3', отн. ед.	-43,4**	-45,7**	-37,2**	-38,6**
$LT_{0,5\text{max}}$, %	-11,9*	-15,2*	-7,6	-9,5
V_{200} , сПз	-16,0*	-18,6*	-8,9	-12,8*
V_{100} , сПз	-16,7**	-21,1**	-5,4	-14,7*
V_{20} , сПз	-10,4	-24,7*	-12,0	-20,3*
V_{10} , сПз	-11,6	-29,7*	-3,2	-18,1*
ИАЭ, ед.	-4,4	-17,8*	-2,9	-16,6*
ИДЭ, ед.	1,8	1,9	1,9	1,9
$V_{100\text{пл.}}$, сПз	-0,7	-2,3	-	-1,6

Примечание: достоверность и $\Delta\%$, по сравнению с исходом * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

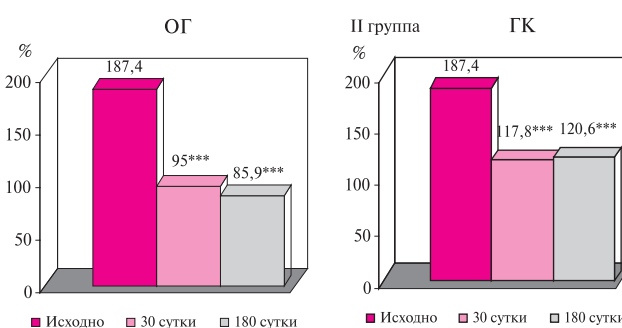
центральной гемодинамики, а также влиянием аторвастатина на состояние сосудистого эндотелия и активность ФВб можно объяснить большую позитивную динамику гемореологических параметров [18].

Динамику состояния ЭД оценивали по уровню активности ФВб и состоянию МЦР. Через 6 мес. терапии активность ФВб в ГК была на 28,7% ($p < 0,01$) выше этого показателя в ОГ, что является маркером высокого риска тромбообразования с развитием повторных ишемических событий (рисунок 1).

У больных с ОКС в плазме крови значение СРБ в среднем составило $86,7 \pm 4,8$ мг/л, что указывает на высокий риск развития неблагоприятных ишемических событий [13-15]. Через 30 сут. средний уровень СРБ у пациентов ОГ был равен $30,9 \pm 2,72$ мг/л ($p < 0,001$), в ГК он составил $43,9 \pm 3,6$ мг/л ($p < 0,001$). К 180 сут. наблюдения разница уровней СРБ в ОГ и ГК оказалась более выраженной. В ОГ уровень СРБ составил $7,0 \pm 1,8$ мг/л, что оказалось на 60,2% ниже ($p < 0,001$) показателя ГК ($17,6 \pm 2,1$ мг/л) (рисунок 2).

Заключение

У больных с ОКС отмечаются существенные нарушения центральной и периферической гемодинамики, тромбоцитарного и коагуляционного



Примечание: достоверность по сравнению с исходом; *** $p < 0,001$

Рис. 1 Изменение активности фактора Виллебранда ($\Delta\%$) на фоне лечения.

гемостаза, реологии крови, а так же электрическая нестабильность миокарда, увеличение степени внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции. Электрическая нестабильность миокарда, повышенный уровень ФВб и СРБ имеют прогностическое значение в определении течения и исходов ОКС.

Включение аторвастатина (Аториса) в состав комплексной терапии ОКС, нормализует нарушенные показатели липидного обмена, в особенности ХС ЛНП, благоприятно влияет на показатели центральной гемодинамики, замедляет процессы ремо-

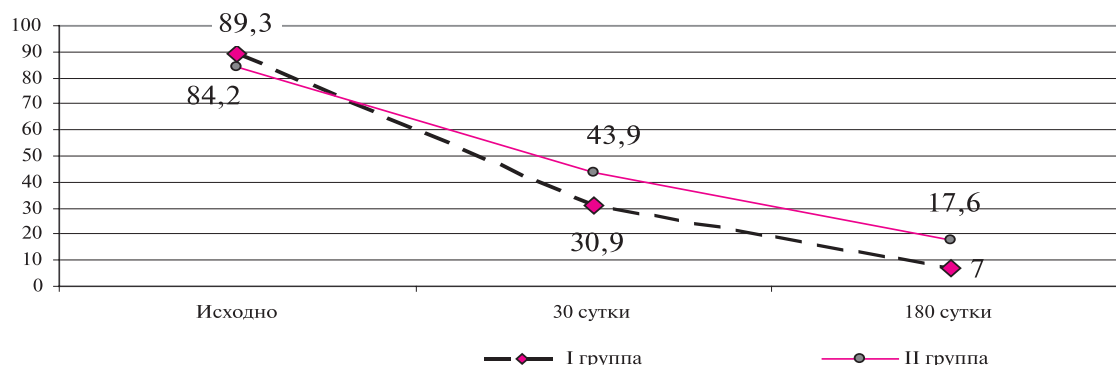


Рис. 2 Динамика содержания СРБ у больных с ОКС.

делирования ЛЖ, уменьшает признаки электрической нестабильности миокарда, корректирует эндотелиальную дисфункцию и нарушенные показатели гемореологии.

Установлено, что аторвастатин (Аторис) обладает выраженным антиишемическим эффектом, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов с ОКС.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Статины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения. Клин фармакол и терапия 2001; 3(10): 2-8.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. Москва 1995.
3. Баринов В.Г. Плазменные, тромбоцитарные и эндотелиальные факторы в диагностике нарушений гемостаза и реологии крови у больных различными формами ИБС. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2001.
4. Викентьев В.В. Ишемия миокарда и нарушение диастолической функции левого желудочка. РМЖ 2000; 8(5): 218-21.
5. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значении при лечении. Кардиология 1996; 11: 4-16.
6. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. РКЖ 2001; 2(28): 76-84.
7. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ 2000; 8(109): 359-64.
8. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва: Реафарм 2003.
9. Яелов И.С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда. РМЖ 1998; 6(2): 72-82.
10. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, et al. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. J Cardivasc Pharmacol 1998; 31: 39-45.
11. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. Am J Hum Gene 2005; 77: 64-77.
12. Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2001; 103: 113-8.
13. Ferro D, Basili S, Alessandri C, et al. Inhibition of tissuefactor-mediated thrombin generation by simvastatin. Atherosclerosis 2000; 149: 111-6.
14. Hayes OW. Emergency management of acute myocardial infarction. Focus on pharmacological therapy. Am Med Clin North Am 1998; 16(3): 541-63.
15. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem 1997; 272: 31725-9.
16. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. Circulation 2001; 103: 2531-4.
17. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Eng J Med 2005; 352: 20-8.
18. Rosenson RS, Tangney CC, Schaefer EJ. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. Atherosclerosis 2001; 155: 463-6.
19. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). Circulation 2001; 104: 648-52.
20. Weber C, Erl W, Weber K. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patient with hypercholesterolemia. JACC 1997; 30: 1212-7.

Поступила 18/09-2009