

Оценка фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела и atorvastatina у больных с острым коронарным синдромом и гиперлипидемией

А.С. Сивков^{1*}, С.В. Пауков², Р.Ш. Балугян², В.Г. Кукес¹, М.В. Журавлёва¹, С.И. Сивков¹, Т.Н. Фарафонова¹

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²ГКБ № 23 им. “Медсантруд”. Москва, Россия

Pharmacodynamics and clinical effectiveness of clopidogrel and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome and hyperlipidaemia

A.S. Sivkov^{1*}, S.V. Paukov², R.Sh. Balugyan², V.G. Kukes¹, M.V. Zhuravleva¹, S.I. Sivkov¹, T.N. Farafonova¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²“Medsantrud” City Clinical Hospital No. 23. Moscow, Russia

Цель. Изучить фармакодинамику и клиническую эффективность клопидогрела и atorvastatina у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов с ОКС и ГЛП II A и II B типов, разделенные на III группы: I группа больных – монотерапия клопидогрелом; II группа – сочетанная терапия клопидогрел + atorvastatin; III группа – монотерапия atorvastatinом. У больных оценивали липидный спектр (ЛС) крови, индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ), определяли активность изофермента 3A4 цитохрома P-450.

Результаты. Клопидогрел, не оказывая существенного влияния на ЛС крови, достоверно снижает ИАТ, причем его эффективность сохраняется и при комбинированной терапии с atorvastatinом, несмотря на подавление активности изофермента 3A4 цитохрома P-450. Гиполипидемический эффект atorvastatina сохраняется как при монотерапии, так и при комбинированном его применении с клопидогрелом. Гиполипидемический препарат atorvastatin обладает слабым антиагрегантным действием при монотерапии, что отражено в достоверном снижении ИАТ на 3 мес. лечения.

Заключение. Высокая эффективность антитромботического препарата клопидогрела и гиполипидемического препарата atorvastatina открывает широкие возможности использования этих препаратов в кардиологической практике, в т.ч. у больных с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, артериальная гипертония, гиперлипидемия, лечение.

Aim. To study pharmacodynamics and clinical effectiveness of clopidogrel and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (ACS) and hyperlipidaemia (HLP).

Material and methods. The study included 90 patients with ACS and Type IIA or IIB HLP. Group I received clopidogrel monotherapy, Group II – a combination of clopidogrel and atorvastatin, and Group III – atorvastatin monotherapy. Blood lipid profile (LP), induced platelet aggregation (IPLA), and cytochrome P-450 3A4 isoenzyme were measured.

Results. Clopidogrel did not affect blood LP, but significantly reduced IPLA. Its effectiveness was also demonstrated in combination with atorvastatin, despite reduced activity of cytochrome P-450 3A4 isoenzyme. Lipid-lowering effect of atorvastatin was observed both for monotherapy and its combination with clopidogrel. Atorvastatin monotherapy has a mild anti-aggregant effect: IPLA was reduced as early as during the third month of the treatment.

Conclusion. High effectiveness of an anti-platelet agent clopidogrel and a lipid-lowering medication atorvastatin opens a window for their wide use in cardiology practice, in particular, for ACS patients.

Key words: Acute coronary syndrome, arterial hypertension, hyperlipidaemia, treatment.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: elmed@yandex.ru
Тел.: 8-916-914-86-71

[*Сивков А.С. (*контактное лицо) – доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ²Пауков С.В. – зав. третьим терапевтическим отделением, ²Балугян Р.Ш. – зав. биохимической лабораторией, ¹Кукес В.Г. – зав.кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Журавлёва М.В. – профессор этой же кафедры, ¹Сивков С.И. – доцент этой же кафедры, ¹Фарафонова Т.Н. – ассистент этой же кафедры].

Известно, что повышение уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является фактором риска развития атеросклероза.

Многие клинические и экспериментальные наблюдения указывают на то, что длительная медикаментозная гиполипидемическая терапия уменьшает атеросклеротические повреждения, тем самым снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Как показали многочисленные, клинические наблюдения, большой интерес представляют в настоящее время ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, которые обладают высокими эффективностью и безопасностью в сочетании с хорошей переносимостью, в т.ч. при длительном применении.

Коронарная болезнь сердца (КБС) — хроническое заболевание, протекающее с периодами стабильного течения и обострений. Период обострения КБС обозначают как острый коронарный синдром (ОКС). Этим термином объединяют такие клинические состояния, как инфаркт миокарда (ИМ), включая неQ-ИМ, мелкоочаговый, микроинфаркт и др., и нестабильная стенокардия (НС). НС и ИМ являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарных артерий, и последующих дистальных тромбозов. Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикоронарному тромбозу. Ведущей причиной ишемических нарушений, обусловленных атеросклерозом — ишемический инсульт, острый ИМ и др., служит тромбоз артериальных сосудов (атеротромбоз) [1-8,10,13].

Что касается препаратов из группы статинов, особенно аторвастатина, в настоящее время есть данные, что эти препараты помимо снижения содержания атерогенных липопротеидов в плазме крови, способны вызывать ряд эффектов, называемых плеiotропными (от греч. pleios “множественный” и tropos “действие”). К ним, в частности, относятся: улучшение функции сосудистого эндотелия, замедление окислительных реакций, антиагрегационное и противовоспалительное действия. Механизм возникновения этих эффектов сложен и изучен не полностью. Тем не менее, подтверждение этих эффектов в многочисленных исследованиях [3,10] делает препараты из группы статинов одними из ведущих лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и других атеросклеротических сосудистых поражений. При этом статины оттеснили на второй план традиционные гиполипидемические средства — никотиновую кислоту, фибраты, анионообменные смолы [3,4,9,11,12].

Среди статинов видное место занимает препарат аторвастатин Аторис (КРКА, Словения).

Клопидогрел является мощным антиагрегационным препаратом, необратимо блокирующим аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) и обладающим синергичным антиагрегационным эффектом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК). В ряде многоцентровых исследований этот препарат продемонстрировал высокую эффективность в предотвращении ишемических осложнений и смертности у пациентов с проявлениями атеросклероза, перенесших чрескожные коронарные вмешательства при НС и ИМ [6,8].

Целью настоящего исследования явилась оценка фармакодинамики и клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов — клопидогрел и аторвастатин у больных с ОКС и ГЛП.

Материал и методы

Фармакодинамика и клиническая эффективность изучались у 90 больных с ОКС, НС I-III классов по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения антиагрегационными препаратами и клопидогрелом. Из них, у 79 больных имела место артериальная гипертония (АГ) I-II степеней (ст.), которые получали традиционную антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция, диуретики. Практически все больные, принимавшие β -АБ, не имели длительного курса лечения (постоянно, в течение полугода и более) этими препаратами. У всех больных имела место НС. У этих больных отсутствовали нарушения ритма и проводимости, требующие постоянной антиаритмической терапии, а также проявления сердечной недостаточности (СН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Часть больных постоянно принимала пролонгированные нитраты.

Больные были разделены на 3 группы (n=30 в каждой).

I группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сут, далее по 75 мг/сут. в течение месяца без липид-снижающей терапии.

II группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сут, далее 75 мг/сут. + аторвастатин, с подбором дозы 10-80 мг/сут. на основании целевого уровня ХС ЛНП с продолжительностью наблюдения 4 мес.

III группа — терапия аторвастатином, подбор дозы 10-80 мг/сут. титрованием на основании целевых уровней ХС ЛНП, продолжительностью наблюдения 4 мес.

При распределении в выше указанные группы наблюдения пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, типам ГЛП, характеру и степени выраженности нарушений липидного спектра (ЛС), а также сердечно-сосудистой патологии: ИБС, НС, АГ. Клинико-демографическая характеристика больных в этих группах представлена в таблице 1.

При распределении больных в указанные группы наблюдения были использованы критерии исключения, руководствуясь которыми в исследовании отсутствовали больные, не соответствующие предъявляемым требованиям.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных АГ и с ГЛП в трех группах

Отдельные признаки, характеризующие больных	Терапия клопидогрелом (I гр.) (n=30)	Терапия клопидогрелом + аторвастатин (II гр.) (n=30)	Терапия аторвастатином (III гр.) (n=15)
Число больных (n)	30	30	30
Мужчины/Женщины (n)	2/28	3/27	6/24
Средний возраст (лет) (M±m)	55,6±1,48	54,7±1,39	54,9±1,42
Колебания возраста (лет)	41 – 71	42 – 73	40 – 75
II (А) тип ГЛП	20	13	14
II (Б) тип ГЛП	10	17	16
АГ (I–II ст)	26	28	25

В группы исследования не включали больных со вторичными ГЛП вследствие гипотиреоза, сахарного диабета, панкреатита, холестаза, нефротического синдрома, ожирения III–IV ст.; больных с наличием выраженной СН (III–IV ФК по NYHA), с заболеваниями сердца некоронарного происхождения, с нарушениями ритма и проводимости, требующими постоянной антиаритмической терапии, с симптоматическими АГ (почечными, эндокринными); больных с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов на 50% выше верхней нормы, больных с заболеваниями почек с явлениями почечной недостаточности; а также пациентов с известной индивидуальной непереносимостью статинов и клопидогрела.

В течение исследования пациенты не принимали другие гиполипидемические препараты: статины, фибраты, никотиновую кислоту, пробукол, эйзетрол, а также препараты, перекрестного с аторвастатином действия: эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, интраконазол, циклоспорин, индинавир, ритонавир, ниаценом, фенитоин, флуконазол. Не рекомендовали одновременное назначение клопидогрела и варфарина в связи с повышенным риском кровотечения. Клопидогрел может потенцировать эффект АСК на агрегацию тромбоцитов (АТ). Такое фармакодинамическое взаимодействие повышает риск кровотечения, поэтому совместное применение этих препаратов было возможным в течение не более одного года.

У всех обследуемых пациентов изучали следующие показатели ЛС – содержание в сыворотке крови общих липидов, триглицеридов (ТГ) и ОХС, ХС ЛНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). ХС ЛНП и ХС ЛОНП вычисляли по формулам: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ХС\ ЛОНП$; где $ХС\ ЛОНП = ТГ : 2,2$; холестеринный коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ОХС - ХС\ ЛВП) : ХС\ ЛВП$; оценка индуцированной АТ (ИАТ %) – концентрацию тромбоци-

тов подсчитывали на анализаторе АТ БИОЛА (модель LA230). Подготовленную к исследованию оттитрованную плазму разливали по 0,3 мл в кюветы для агрегометра, с последующим применением индуктора агрегации АДФ (нормальные величины ИАТ = 4,46–9,92%). Использовали Лидокаиновый тест (MEGX – тест) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов – определение активности изофермента цитохрома P-450 – 3A4 в крови в нг/мл – норма 40–80 нг/мл; показатели нижеприведенных нормальных величин указывают на возможность взаимодействия лекарственных средств на уровне системы биотрансформации: от 20 до 40 нг/мл – умеренное подавление активности изофермента; < 20 нг/мл – выраженное подавление активности последнего.

Результаты и обсуждение

I группу (терапия клопидогрелом) составили 30 больных в возрасте 41–71 года (средний возраст 55,6±1,48); из них 2 мужчин, 28 женщин. У всех больных диагностирована ГЛП: II А типа (n=20) и II Б типа (n=10). У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. – у 26 пациентов. Контроль ЛС, биохимическое исследование крови, а также АТ и MEGX-тест осуществляли до начала лечения и через 1 мес. терапии.

У пациентов I группы клопидогрел назначали в дозе 300 мг (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут. У пациентов II группы (терапия клопидогрел + Аторис) клопидогрел назначали в дозе 300 мг (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут., Аторис назначали в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут. У пациентов III группы (терапия Аторисом) Аторис назначали в первоначальной дозе

Таблица 2

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне терапии клопидогрелом (I группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	Через месяц после начала лечения
ОХС, ммоль/л	7,08±0,13	7,04±0,15
ТГ, ммоль/л	2,16±0,12	2,20±0,14
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18±0,14	1,14±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,92±0,13	4,90±0,14
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,98±0,07	1,00±0,09
КА	5,0±0,09	5,17±0,10

Примечание: динамика средних величин каждого из показателей ЛС крови – статистически недостоверна $p > 0,5$.

Таблица 3

Динамика концентрации MEGX на фоне лечения клопидогрелом у больных I группы (n=30)

Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 15 дней лечения	Через 30 дней лечения
	46,2±1,86	**** 60,4±1,57	**** 75,0±1,68
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 50,2%	+ 86,5%
Пределы колебаний нг/мл	41 – 68	45,0 – 74,0	51,0 – 80

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут.

Динамика показателей ЛС крови у больных I группы представлена в таблице 2.

До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных: ОХС в среднем составил 7,08±0,13 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,92±0,13 ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем 2,16±0,12 ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА – 0,98±0,07 и 5,0±0,09, соответственно. Отмечено снижение антиатерогенных ХС ЛВП, составивших в среднем 1,18±0,14 ммоль/л. На фоне терапии клопидогрелом через 1 мес. вышеуказанные показатели практически остались без существенных изменений. Динамика средних величин каждого из показателей ЛС была статистически недостоверна (p>0,5).

В группе больных, принимавших клопидогрел (I группа) в начале исследования концентрация MEGX находилась в пределах нормы, составляя в среднем 46,2±1,86 нг/мл; в дальнейшем на фоне лечения наметилась тенденция к увеличению концентрации MEGX в целом, хотя колебания отдельных концентраций продолжали находиться в пределах нормы. В конце исследования концентрация MEGX составила в среднем 75,0±1,68 нг/мл. Изменение концентрации MEGX было статистически достоверно. Динамика концентрации MEGX на фоне терапии клопидогрелом у больных I группы представлена в таблице 3 и на рисунке 1. Полученные данные свидетельствуют о хорошей активности изофермента 3A4, который метаболизирует клопидогрел с образованием активного метаболита, чем объясняется его положительный антиагрегантный эффект.

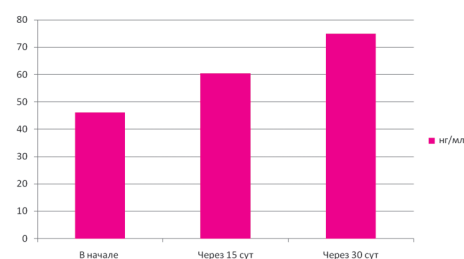


Рис. 1 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) у пациентов I группы (терапия клопидогрелом)

На фоне лечения клопидогрелом отмечена выраженная положительная динамика ИАТ, которая была в начале исследования повышена у всех больных данной группы. Уже на 15 день АТ снизилась на 43,8%. В дальнейшем сохранялась заметная тенденция к снижению, достигнув максимальной величины (-70%) на 30 день лечения клопидогрелом (таблица 4).

II группа – терапия клопидогрелом + Аторис (n=30); из них 3 мужчин, 27 женщин в возрасте 42-73 лет (средний возраст 54,7±1,39) с ГЛП II А типа (n=13 и II Б типа n=17). Контроль ЛС, биохимическое исследование крови, АТ и MEGX-тест у больных II группы производились до начала лечения и через 1,2,3,4 мес. после. У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. была у 28 пациентов. У пациентов II группы клопидогрел назначали в дозе 300 мг/сут. (1-е сут.), в последующем 75 мг/сут., Аторис – в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией дозы на каждом контрольном этапе обследования. Доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных от 10 до 80 мг/сут.

Динамика показателей ЛС крови у больных II группы представлена в таблице 5 и на рисунке 2. До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические изменения. ОХС, ТГ, ХС ЛНП,

Таблица 4

Динамика ИАТ на фоне терапии клопидогрелом (I группа; n=30)

	До начала лечения	На фоне проводимой терапии		
		На 15 день	На 21 день	На 30 день
ИАТ (% на 4 мин)	19,5±0,07	****	****	****
		10,9±0,17	8,68±0,15	5,42±0,12
		-43,8%	-55,5%	-72,2%

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

Таблица 5

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне сочетанной терапии клопидогрел + Аторис (II группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		через 1 мес.	через 2 мес.	Через 3 мес.	через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,13	**** 5,81±0,14 -18,2%	**** 5,20±0,16 -26,7%	**** 5,03±0,17 -29,1%	**** 4,75±0,15 -33,1%
ТГ, ммоль/л	2,08±0,11	** 1,68±0,12 -19,2%	*** 1,62±0,13 -22,1%	*** 1,57±0,15 -26,4%	*** 1,49±0,14 -28,4%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,22 ± 0,12	1,18±0,13	1,20±0,14	1,19±0,15	1,11±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,94±0,14	**** 3,87±0,13 -21,6%	**** 3,27±0,16 -33,8%	**** 3,14±0,17 -36,4%	**** 2,97±0,15 -39,9%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,94 ± 0,05	** 0,76±0,06 -19,1%	0,73±0,05 -22,3%	** 0,71±0,08 -26,6%	** 0,67±0,07 -28,7%
КА	4,82 ± 0,12	**** 3,92±0,13 -19,1%	**** 3,33±0,155 -22,3%	**** 3,26±0,16 -30,9%	**** 3,28±0,14 -31,9%
Средняя суточная доза препарата Аторис, мг (M±m)		10,0±0	19,38±1,69	29,33±1,88	36,0±3,63

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

ХС ЛОНП составили: 7,1±0,13 ммоль/л; 2,08±0,11 ммоль/л; 4,94±0,14 ммоль/л; 0,94±0,05 ммоль/л, соответственно; КА — 4,82±0,12 ммоль/л. Концентрация ХС ЛВП была снижена до 1,22±0,12 ммоль/л.

На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей ЛС. Через 1 и 2 мес. появились заметные позитивные изменения — уменьшение ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. динамика вышеуказанных показателей оставалась статистически достоверной, стала гораздо более выраженной, что также сопровождалось достоверным снижением ХС ЛОНП. Что касается концентрации ХС ЛВП, то существенная динамика отсутствовала, была статистически недостоверна.

Во II группе зарегистрировано колебание концентрации MEGX от 20 до 40 нг/мл, что указывало на небольшое снижение активности изофермента 3A4. Поэтому, по всей вероятности, в отдельных случаях наблюдается недостаточное образование метаболита клопидогрела, что объясняет более сла-

бый антиагрегантный эффект. Через 4 мес. от начала лечения, в целом по всей группе, в среднем отмечено уменьшение концентрации MEGX до 26,8±1,36 нг/мл по отношению к исходным данным 31,5±0,73 нг/мл. При детальной оценке этой группы оказалось, что у части больных (n=16), у которых суточная доза Аториса была в пределах 40-80 мг/сут. произошло значительное снижение концентрации MEGX по отношению к исходным данным. На основании ретроспективной оценки всей группы в целом были выделены: подгруппа А (n=14), у которых доза Аториса на протяжении всего исследования < 20 мг/сут. и подгруппа Б (n=16), у которых к концу исследования доза Аториса колебалась — 40-80 мг/сут. При анализе динамики концентрации MEGX в пределах каждой подгруппы было отмечено, что в подгруппе А обозначилась умеренная тенденция к повышению концентрации MEGX на протяжении всего исследования, тогда как в подгруппе Б на фоне увеличения дозы Аториса произошло резкое падение концентрации MEGX. Данные по динамике концентрации MEGX по всей группе в целом, и по подгруппам А и Б представлены в таблице 6 и на рисунке 3. Динамика показателей концентрации MEGX была статистически достоверна.

При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне сочетанной терапии отмечена достоверная динамика, хотя степень снижения АТ, будучи весьма заметной, все же была не так выражена, как на фоне изолированного применения клопидогрела (таблица 7).

III группу (Аторис) составили 30 пациентов в возрасте 40-75 лет (средний возраст 54,9±1,42). ГЛП II А типа наблюдалась у 14, II Б типа у 16 больных. У всех пациентов имели место ИБС, НС; АГ I и II ст. была у 25 больных. Контроль ЛС, био-

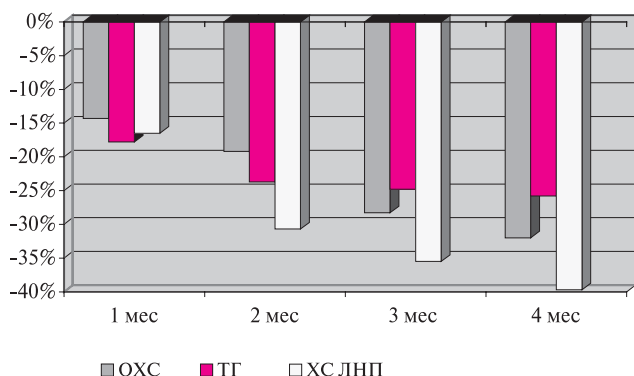


Рис. 2 Динамика показателей ЛС крови у пациентов II группы на фоне терапии клопидогрел + Аторис по отношению к исходным данным в %.

Таблица 6

Динамика концентрации MEGX на фоне терапии препаратом клопидогрел + Аторис у больных II группы (n=30)

По всей группе в целом (n = 30)				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	31,5±0,73	*** 35,0±0,77	**** 35,3±0,78	*** 26,8±1,36
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 11,1%	+ 13,6%	+ 14,9%
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 36	21 – 38	23 – 40	10 – 40
Подгруппа А (n=14) – Аторис до 20 мг/сут.				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	32,0±1,1	* 35,5±1,2	** 36,2±1,14	* 38,0±1,47
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 10,9%	+ 13,1%	+ 18,7 %
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 36	22 – 38	23 – 40	25 – 40
Подгруппа Б (n=16) – Аторис 40-80 мг/сут.				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	31,0±0,89	* 34,6±1,2	** 35,4±1,17	**** 17,0±0,66
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 11,6%	+ 14,2%	-45,2 %
Пределы колебаний, нг/мл	20 – 32	21 – 37	23 – 39	10 – 19

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

Таблица 7

Динамика значений ИАТ на фоне терапии клопидогрел + Аторис (II группа; n=30)

До начала лечения		На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ИАТ (% на 4 мин)	16,5± 0,09	**** 12,6±0,06 -23,6%	**** 12,05±0,06 -27,0%	**** 11,69±0,06 -29,1%	**** 11,53±0,06 -30,1%

химическое исследование крови, АТ и MEGX-тест у больных III группы осуществлялся до начала лечения и через 1,2,3,4 мес. терапии. У пациентов III группы Аторис назначали в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией на каждом контрольном этапе обследования. Суточная доза препарата при необходимости увеличивалась и колебалась у разных больных – 10-80 мг.

Динамика показателей ЛС крови у больных III группы представлена в таблице 8 и на рисунке 4.

До начала лечения отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных; ОХС в среднем составил 7,12±0,12 ммоль/л, концентрация ХС ЛНП – 4,96±0,12 ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила 2,13±0,11 ммоль/л. Отмечалось повышение ХС ЛОНП и КА – 0,97±0,07 ммоль/л и 4,98±0,10, соответственно; отмечено снижение антиатерогенных ХС ЛВП до 1,19±0,13 ммоль/л. На фоне терапии Аторисом, уже через 1 и 2 мес. наблюдали заметную динамику, характеризующуюся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА.

Через 3 и 6 мес. изменения вышеуказанных статистически достоверных показателей стали гораздо более выраженными; отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП. Что каса-

ется антиатерогенных ХС ЛВП, то колебания их концентрации были весьма незначительные и статистически недостоверные.

При оценке динамики концентрации MEGX у больных III группы было отмечено, что в начале лечения концентрация MEGX находилась в пределах нормы с тенденцией к умеренному повышению. По аналогии с предыдущей группой были выделены подгруппа А (n=15), у которых доза Аториса не превышала 20 мг/сут. и подгруппа В (n=15), где доза Аториса была более высокой и колебалась в пределах 40-80 мг/сут. Динамика концентрации MEGX у пациентов этой группы представлена в таблице 8. Изменения были статистически достоверны (табли-

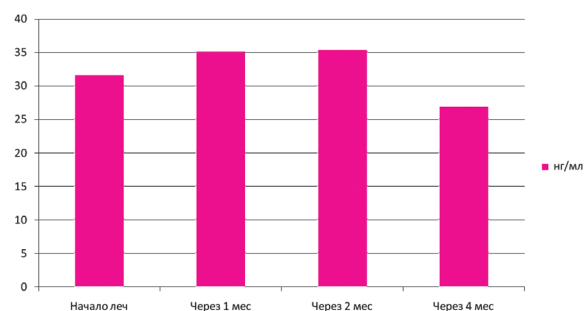


Рис. 3 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) у пациентов II группы (клопидогрел + Аторис).

Таблица 8

Динамика показателей ЛС крови у больных с ГЛП на фоне терапии Аторисом (III группа; n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,12	**** 5,88±0,14 -17,4%	**** 5,34±0,13 -25,0%	**** 5,07±0,15 -28,8%	**** 4,83±0,14 -32,1%
ТГ, ммоль/л	2,13±0,11	** 1,70±0,12 -20,2%	*** 1,60±0,13 -24,9%	*** 1,58±0,14 -25,8%	*** 1,54±0,15 -27,7%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,19±0,13	1,17±0,11	1,16±0,12	1,14±0,14	1,13±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,96±0,15	**** 3,94±0,13 -20,5%	**** 3,45±0,14 -30,4%	**** 3,21±0,15 -35,3%	**** 3,00±0,16 -39,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,97±0,07	** 0,77±0,06 -20,6%	**** 0,73±0,08 -24,7%	** 0,72±0,07 -25,8%	** 0,70±0,08 -27,8%
КА	4,98±0,10	**** 4,02±0,11 -19,3%	**** 3,60±0,12 -27,7%	**** 3,45±0,14 -30,7%	**** 3,27±0,13 -34,3%
Средняя суточная доза препарата Аторис, мг (M±m)		10,0±0	19,66±1,82	30,0±1,89	36,67±4,03

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02.

Таблица 9

Динамика концентрации MEGX на фоне терапии Аторисом больных III группы (n=30)

По всей группе в целом (n = 30)				
Концентрация MEGX нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	48,35±1,17	**** 57,45±1,09	**** 66,6±1,0	**** 58,1±1,1
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 18,8 %	+ 37,7%	+ 20,2%
Пределы колебаний нг/мл	40 – 54	36 – 60	48 – 70	58 – 80
Подгруппа А (n=14) – доза Аториса до 20 мг/сут.				
Концентрация MEGX, нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	50,5±0,92	**** 58,7±1,15	*** 68,4±1,54	**** 76,2±1,23
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 16,2 %	+ 35,4%	+ 50,9%
Пределы колебаний, нг/мл	48 – 54	45 – 60	50 – 70	64 – 80
Подгруппа Б (n=16) – суточная доза Аториса 40-80 мг/сут.				
Концентрация MEGX, нг/мл (M±m)	В начале лечения	Через 1 мес. лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения
	46,2±1,54	**** 56,2±1,84	**** 64,9±1,23	*** 40,1±0,92
Динамика в % по отношению к исходным данным	-	+ 21,6 %	+ 40,5%	- 13,2%
Пределы колебаний, нг/мл	42 – 52	46 – 68	48 – 64	28 – 40

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** p<0,001; *** p<0,01; ** p<0,02; * p<0,05.

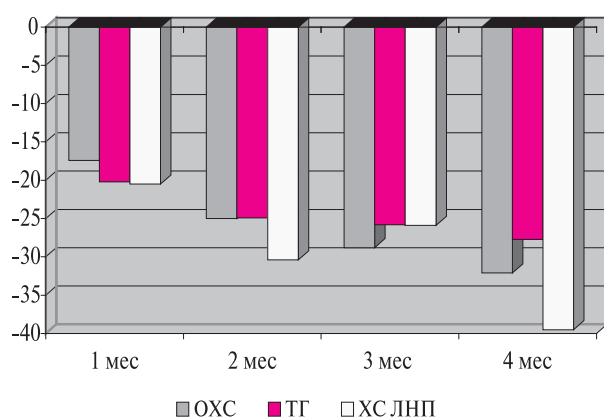


Рис. 4 Динамика показателей ЛС крови у пациентов III группы на фоне терапии Аторисом по отношению к исходным данным в %.

ца 9 и рисунок 5). В подгруппе А концентрация MEGX, находясь в пределах нормы, имела тенденцию к увеличению средних величин к концу исследования. В подгруппе Б первоначально динамика средних величин была практически аналогична таковой в подгруппе А, однако на 4 мес. исследования на фоне увеличения дозы Аториса отмечается падение концентрации MEGX, что, вероятно, связано с недостаточным образованием активного метаболита Аториса. Такая ситуация у отдельных больных может увеличивать риск возникновения побочных эффектов, в т.ч. возможность развития рабдомиолиза.

Существенная динамика изначально повышенной ИАТ на фоне изолированной терапии

Таблица 10

Динамика значений ИАТ на фоне терапии Аторисом (III группа; n=30)

До начала лечения		На фоне проводимой терапии			
ИАТ (% на 4 мин)	16,51±0,12	через 1 мес.	через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
		16,23±0,13	16,13±0,15	* 15,9±0,14 -3,2%	* 16,04±0,14 -2,9%

Аторисом отсутствовала в течение первых 2 мес. и лишь на 3 и 4 мес. отмечено не резкое статистически достоверное снижение ИАТ (таблица 10).

Оба препарата хорошо переносились больными во всех группах наблюдения; побочные эффекты отсутствовали.

Таким образом, можно отметить высокую эффективность Аториса как антигиперлипидемического препарата. Препарат клопидогрел в группе сочетанной терапии Аториса с клопидогрелом, практически не влиял на антигиперлипидемическую терапию Аториса, которая оставалась эффективной и практически не отличалась от таковой в группе больных, принимавших Аторис. Клопидогрел без сочетанного применения с препаратом Аторис практически не оказывал никакого влияния на состояние ЛС крови у больных с ГЛП II А и II Б типов. При MEGX-тесте у больных на фоне терапии клопидогрелом концентрация MEGX колебалась в пределах нормы, что указывает на достаточное количество активного метаболита препарата и его высокую эффективность.

При сочетанной терапии клопидогрел + Аторис наблюдается подавление изофермента 3A4, особенно в случаях, когда суточная доза Аториса находится

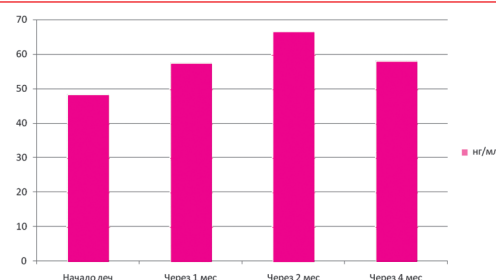


Рис. 5 Динамика концентрации MEGX (нг/мл) в III группе больных, принимавших Аторис.

в пределах 40-80 мг. По всей вероятности это связано с уменьшением образования активного метаболита клопидогрела, что способствует более слабому его антиагрегантному эффекту. При монотерапии Аторисом снижение концентрации MEGX имеет место только в случаях повышения суточной дозы препарата до 40-80 мг, не сопровождающегося уменьшением эффективности данного препарата и возникновением каких-либо побочных эффектов. Изолированное применение препарата клопидогрел показало его выраженную эффективность в качестве дезагреганта. Сочетанное применение клопидогрела с Аторисом также свидетельствует об его эффективности.

Литература

1. Карпов Р.С., Кобалава Ж.Д., Коломин Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость Ловастатина у пациентов с гиперхолестеринемией. Кардиология 1997; 5: 52-4.
2. Козлов А.А. Эффективность Ловастатина и Симвастатина в коррекции атерогенных дислипидемий, нарушений структурно-метаболических свойств тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией (результаты 6-месячного наблюдения). Дисс канд мед наук. Тюмень 1997.
3. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. Москва "ГЭОТАРМЕД" 2004.
4. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва "Рефарм" 2004.
5. Славина Н.Н., Оверков О.В., Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: краткосрочное применение клопидогрела с использованием нагрузочной дозы, влияние на индуцированную аденозинфосфатом агрегацию тромбоцитов. Кардиология 2000; 12: 30-7.
6. Bacer S, Joffe B, Grundy E, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with probucol. S African Med J 1982; 62: 7-11.
7. Davignon J, Montigny M, Dufour R. HMG-CoA reductase inhibitors: a look back and a look ahead. Can J Card 1992; 8: 843-64.
8. Darius H, Reckless JP. Accelerated inhibition of platelet activity by clopidogrel loading dose in patients following coronary stent implantation. Eur Heart J 1999; 20: Abstr suppl: 43A.
9. East C, Bilheimer D, Grundy S. Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. Ann Intern Med 1988; 109: 25-32.
10. Martin G, Duez H, Blancvart C, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA - I. J Clin invest 2001; 107(11): 1423-32.
11. Mukhtar RY, Reckless JP. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect? Curr Opin Lipidol 2005; 16: 640-7.
12. Pavia H, Thelen KM, van Coster R, et al. High - dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 60-8.
13. Laasonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther 2006; E-pub.

Поступила 22/12-2008