

Эффективность терапии ранней постинфарктной стенокардии высокими дозами симvastатина

А.Г. Никишин*, М.М. Пирназаров, Т.М. Мамарасулов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

High-dose simvastatin therapy effectiveness in early post-infarction angina treatment

A.G. Nikishin*, M.M. Pirnazarov, T.M. Mamarasulov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить ранние эффекты симvastатина в дозе 80 мг/сут. на клинические проявления ранней постинфарктной стенокардии (РПС) и госпитальный прогноз в сравнительном аспекте.

Материал и методы. 60 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с РПС были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. (n=30) проводилась стандартная медикаментозная терапия с назначением симvastатина в дозе 20 мг/сут. Во II гр. (n=30) больным назначались высокие дозы симvastатина 80 мг/сут. Клиническая картина РПС оценивались по шкале Военнова О.В. исходно и на фоне терапии (10-е сут.), кроме того, оценивали госпитальный прогноз по признакам: летальный исход, ре-ИМ, сохранение стенокардии, комбинация этих показателей.

Результаты. На фоне агрессивной терапии во II гр. отмечается значимое уменьшение суммы баллов с $7,30 \pm 0,55$ % до $1,20 \pm 0,37$ %, а также урежение приступов в покое и после еды, уменьшение интенсивности болей по сравнению с I гр. В течение госпитального периода в I гр. имели место 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) случаев ре-ИМ, во II гр. случаи ре-ИМ отсутствовали ($p=0,01$).

Заключение. Терапия симvastатином в дозе 80 мг/сут. положительно влияет на клинические проявления РПС и ближайший прогноз ОИМ по сравнению с дозой 20 мг/сут.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия, агрессивная терапия, симvastатин.

Aim. To study the early effects of simvastatin therapy (80 mg/d) on the clinical symptoms of early post-myocardial infarction (post-AMI) angina, as well as on the in-hospital prognosis.

Material and methods. In total, 60 patients with acute myocardial infarction (AMI) were divided into two groups: Group I (n=30) receiving standard therapy (simvastatin 20 mg/d) and Group II (n=30) receiving high doses of simvastatin (80 mg/d). Clinical symptoms of post-AMI angina were assessed using a scale by O.V. Voennov, at baseline and at Day 10 of the treatment. In-hospital prognosis was assessed by the following criteria: death, reinfarction, persistent angina, or a combination of these parameters.

Results. Aggressive statin therapy in Group II was associated with a significant decrease in post-AMI angina score (from $7,30 \pm 0,55$ % to $1,20 \pm 0,37$ %), reduced incidence of angina attacks at rest and after meals, and reduced pain intensity, compared to Group I. In-hospital incidence of reinfarction was $20,0 \pm 7,4$ % (n=6) and 0 % (n=0) in Groups I and II, respectively ($p=0,01$).

Conclusion. High-dose simvastatin therapy (80 mg/d) demonstrated beneficial effects on clinical symptoms of post-AMI angina and in-hospital AMI prognosis, compared to the lower-dose simvastatin treatment (20 mg/d).

Key words: Acute myocardial infarction, post-infarction angina, aggressive therapy, simvastatin.

Одним из осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) является возвратная или ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), которая замедляет процесс реабилитации, требует коррекции терапии, отягощает госпитальный прогноз. Высокая частота РПС наблюдается у больных с мелкоочаговым ИМ,

особенно при длительном сохранении депрессии интервала S-T, у курящих пациентов и у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

У больных ОИМ с развившейся РПС прогноз клинического течения и исхода в течение ближайшего года неблагоприятный, и напрямую связан с распро-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: angdoc@yandex.ru

Тел.: 237-38-16

[Никишин А.Г. (*контактное лицо) — с.н.с. лаборатории ОИМ, Пирназаров М.М. — зав. лабораторией, Мамарасулов Т.М. — аспирант].

странением зоны некроза, наблюдающимся у 20–40 % таких больных [1]. Эта группа (гр.) больных ОИМ имеет высокий риск рецидива ИМ и нуждается в агрессивной инвазивной и медикаментозной терапии.

Для ускорения стабилизации поврежденной атеросклеротической бляшки (АБ) в последние годы рекомендуют назначение статинов с наиболее быстрым и сильным гиполипидемическим действием, таких как аторвастатин или, реже, симвастатин в высоких, т.н. агрессивных дозах, достигающих 80 мг/сут. Раннее применение статинов в больших дозах, вероятно, как за счет плеiotропных эффектов, так и быстрого гиполипидемического действия способствуют быстрой стабилизации АБ, устранению дисфункции эндотелия, и тем самым улучшению течения ОИМ. Целью исследования было изучение ранних эффектов симвастатина в дозе 80 мг/сут. на клиническую симптоматику РПС и госпитальный прогноз в сравнительном аспекте.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов обоего пола с ОИМ и РПС. Все больные случайным образом были разделены на 2 гр.: в I гр. (n=30) проводилась стандартная терапия ОИМ — ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/сут, клопидогрел в дозе: в 1-е сут. 300 мг, а далее по 75 мг/сут., в/в инфузия гепарина с последующим п/к инъекции низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, симвастатин 20 мг/сут., бисопролол 5–10 мг/сут., амлодипин 5–10 мг/сут., нитраты и анальгетики по необходимости, а также больным СД 2 типа (СД-2) назначали инсулинотерапию под контролем гликемии. Во II гр. (n=30) назначались высокие дозы симвастатина 80 мг/сут.

Клиническая картина РПС оценивались по шкале Военнова О.В. и др. [2,3] при поступлении (исходно) и на фоне терапии (на 10 сут.), где оценивались условия возникновения ангинозных болей; возникают спонтанно, без связи с физической нагрузкой (ФН), после еды, при малейших ФН в условиях соблюдения постельного режима; кратность болей в сут.; интенсивность болей: слабые, средние, сильные; условия купирования: проходят самостоятельно, купируются сублингвальным приемом нитроглицерина, ненаркотическими анальгетиками, в/в введении нитратов, наркотическими анальгетиками. Определяли госпитальный прогноз больных по признакам: летальный исход, ре-ИМ, сохранение стенокардии, комбинация этих показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы

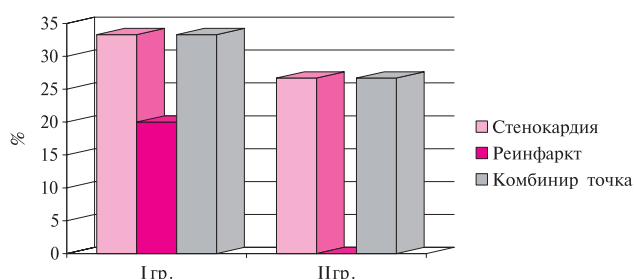


Рис. 1 Госпитальные исходы в изучаемых гр.

“Биостатистика v4.03”. Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между гр. считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Две гр. были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям (таблица 1). Средний возраст пациентов I и II гр. — $61,0 \pm 8,2$ и $62,8 \pm 8,8$ лет, соответственно. Мужчины $53,3 \pm 9,3$ % и $60,0 \pm 9,1$ %, ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) был диагностирован у $26,7 \pm 8,2$ % и $36,7 \pm 8,9$ %, Q-ИМ — у $46,7 \pm 9,3$ % и $26,7 \pm 8,2$ % больных, соответственно. СД имел место в $60,0 \pm 9,1$ % и $50 \pm 9,3$ %, случаи повторного ИМ у $20,0 \pm 7,4$ % и $13,3 \pm 6,3$ % больных, соответственно. По частоте сопутствующих заболеваний гр. не различались.

Несмотря на сопоставимость основных клинικο-демографических данных, исходно пациенты II гр. характеризовались достоверно большей интенсивностью болевого синдрома при приступах стенокардии и хуже купируемого, что на фоне агрессивной терапии отмечается значимое уменьшение суммы баллов с $7,30 \pm 0,55$ % до $1,20 \pm 0,37$ %; в I гр. эти показатели составили $5,60 \pm 0,41$ % и $2,27 \pm 0,60$ %, соответственно. Исходно у обеих гр. болевой синдром с одинаковой частотой возникал при “минимальной ФН”, “после еды”, и “в покое”. На 10 сут. лечения в I гр. у 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) больных после еды и у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) больных в покое сохранялись ангинозные боли в области сердца, в то же время во II гр. отсутствовали пациенты с возникновением болей “после еды” ($p=0,01$) и “в покое”, с уменьшением случаев возникновения боли при “минимальной ФН” на $23,3$ %.

При поступлении во II гр. у 22 ($73,3 \pm 8,2$ %) и 4 ($13,3 \pm 6,3$ %) больных отмечалась боль “средней” и “сильной” интенсивности, соответственно, которая на фоне агрессивной терапии купировалась, с перераспределением внутри категории “интенсивность болей” в сторону “слабые” (8 пациентов во II гр.), в то время как в I гр. у 6 больных ($20,0 \pm 7,4$ %) сохранялись боли “средней” интенсивности на 10 сут. пребывания в стационаре. По количеству приступов в течение суток гр. не различались. Изучение условий купирования болей показало, что на 10 сут. во II гр. отмечалось отсутствие случаев применения в/в НТГ и уменьшение/снижение частоты применения НТГ сублингвально ($p=0,04$).

Сравнительный анализ течения заболевания показал (рисунок 1), что во время госпитального периода в I гр. было 6 ($20,0 \pm 7,4$ %) случаев рецидива ИМ, во II гр. случаи ре-ИМ отсутствовали ($p=0,01$). По сохранению приступов стенокардии на 10 сут. в I и II гр. достоверные различия отсутствовали — $33,3 \pm 8,8$ % и $26,7 \pm 8,2$ %, соответственно, а также по суммарным показателям конечных точек (смерть+ре-ИМ+стенокардия) гр. не различались.

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов в гр. исследования

	I гр.		II гр.		p
	n 30	%	n 30	%	
Средний возраст	61,0 ±8,2		62,8 ±8,8		нд
Мужчины	16	53,3±9,3	18	60,0±9,1	нд
Q-ОИМ передней стенки	14	46,7±9,3	8	26,7±8,2	нд
неQ-ОИМ передней стенки	8	26,7±8,2	11	36,7±8,9	нд
Q-ОИМ задней стенки	6	20,0±7,4	8	26,7±8,2	нд
неQ-ОИМ задней стенки	2	6,7±4,6	3	10,0±5,6	нд
Повторный ИМ	6	20,0±7,4	4	13,3±6,3	нд
СД	18	34,0±8,1	15	37±8,3	нд
ОСН I-II	4	13,3±6,3	0	0	нд
ОСН III-IV	6	20,0±7,4	4	13,3±6,3	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 2 (I часть)

Характеристики РПС по шкале Военнова О.

		I гр. (стандарт)		II гр. (агрессивная)		p
		n=30	%	n=30	%	
Сутки возникновения РПС			3,17±0,25		3,79±0,44	
Условия возникновения ангинозных болей						
Мин ФН	исходно	14	46,7±9,3	15	50±9,3	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	8	26,7±8,2^	0,03
После еды	исходно	2	6,7±4,6	4	13,3±6,3	нд
	10 сут.	6	20,0±7,4	0	0	0,01
В покое	исходно	14	46,7±9,3	11	36,7±8,9	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	0	0^^	нд
Интенсивность болей						
Слабые	исходно	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3	0,04
	10 сут.	4	13,3±6,3^	8	26,7±8,2	нд
Средние	исходно	12	40± 9,1	22	73,3±8,2	0,007
	10 сут.	6	20,0±7,4	0	0^^^	0,01
Сильные	исходно	8	26,7±8,2	4	13,3±6,3	нд
	10 сут.	0^	0	0	0	нд
Кратность приступов						
однократно	исходно	12	40± 9,1	15	50±9,3	нд
	10 сут.	8	26,7±8,2	8	26,7±8,2^	нд
До 3 раз	исходно	14	46,7±9,3	16	53,3±9,3	нд
	10 сут.	2	6,7±4,6^^	0	0^^^	нд
Более 3 раз	Исходно	4	13,3±6,3	3	10,0±5,6	нд
	10 сут.	0	0	0	0	нд

Примечание: ^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,05; ^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,001; ^^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,0001; нд — недостоверно.

За время наблюдения смертельные исходы, случаи острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, а также побочные явления на фоне терапии статинами не наблюдались.

Обсуждение

Проблема ранней эффективности статинов при остром коронарном синдроме (ОКС) достаточно противоречива. Несмотря на то, что руководства по ведению больных с ОКС в настоящее время рекомендуют их прием с первых дней госпитализации,

однако четких доказательств клинической эффективности статинов при ОКС пока недостаточно или они спорны. Доказательной базой раннего применения статинов являются результаты исследований MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [4], PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) [5] и A to Z (Aggrastat to Zocor) [6]. Исследование MIRACL представило первые доказательства выгоды начала ранней терапии ОКС статинами, (использовались

Таблица 2 (II часть)

Условия купирования приступов						
Спонтанное купирование	Исходно	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3	0,04
	10 сут.	0	0 ^{^^}	4	13,3±6,3	нд
НТГ под язык	Исходно	12	40±9,1	18	60,0±9,1	нд
	10 сут.	10	33,3±8,8	4	13,3±6,3 ^{^^}	0,04
Ненаркотические анальгетики	Исходно	6	20,0±7,4	0	0	0,01
	10 сут.	0	0 [^]	0	0	нд
Наркотические	Исходно	0	0	0	0	нд
	10 сут.	0	0	0	0	нд
в/в инф НТГ	Исходно	0	0	8	26,7±8,2	0,002
	10 сут.	0	0	0	0 [^]	нд
Сумма баллов	Исходно		5,60±0,41		7,30±0,55	0,01
	10 сут.		2,27±0,60 ^{^^^}		1,20±0,37 ^{^^}	нд

Примечание: ^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,05; ^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,001; ^^^ различия внутри гр. между исходными показателями и 10 сут. <0,0001; нд — недостоверно.

дозы аторвастатина 80 мг/сут.). В PROVE IT-TIMI 22 и A to Z положительные эффекты аторвастатина отмечались на 15 сут. после рандомизации и были значимыми к 30 сут. Результаты мета-анализов 13 исследований с участием 17,963 пациентов [7] показали, что раннее начало терапии статинами ассоциировалось с более низкой частотой смерти и сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет наблюдения. Преимущество назначения статинами начиналось между 4 и 12 мес., становясь статистически значимыми к 12 мес. Полученные данные позволяют предполагать, что уже на ранних сроках ОКС (первые 10 сут.) можно получить положительные клинические эффекты. На фоне высоких доз симвастатина удалось уменьшить проявления РПС, что в итоге нашло отражение в уменьшении количества ре-ИМ. Естественно, не ожидали за такой короткий срок добиться снижения показателей летальности, тем не менее, появление достоверных различий по условиям возникновения и интенсивности приступов, в течение раннего периода ОКС по сравнению с гр., принимающей симвастатин в дозе 20 мг/сут., обнадеживает. Несмотря на то, что по сумме баллов достоверных различий не выявлено, но гр. агрессивной терапии, будучи исходно достоверно

тяжелее (5,60±0,41 баллов vs 7,30±0,55 баллов), через 10 сут. показала лучшие результаты — 2,27 и 1,2 балла, соответственно. Вопрос о механизме действия статинов при ОКС остается до конца не выясненным. Считают, что только снижение содержания ЛНП потенциально объясняет благоприятные эффекты [8]. Другие авторы связывают эффективность статинов с их плеiotропными эффектами. В настоящем исследовании не проводилось целенаправленного изучения этого вопроса, однако появление клинических различий уже через 10 сут. лечения позволяет предположить вероятность раннего плеiotропного влияния статинов на сосудистую стенку в большей степени, чем на липидный профиль.

Выводы

Терапия симвастатином в дозе 80 мг/сут. положительно влияет на клинические проявления РПС по сравнению с приемом 20 мг/сут.

Уже к 10 сут. терапии удается достичь снижения интенсивности приступов стенокардии и приступов малых напряжений.

Агрессивная терапия симвастатином позволяет уменьшить частоту развития ре-ИМ на госпитальном этапе.

Литература

- Чернов С.А., Чернов А.П. Нестабильная стенокардия (клиника, диагностика, лечение). РКЖ 1998; 4.
- Военнов О.В. Шкала вербальных оценок ангинозного болевого синдрома//VIII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов. Новгород 1999; 51-2.
- Военнов О.В. Анализ течения острого периода инфаркта миокарда и результатов применения актовегина у больных с систолической дисфункцией левого желудочка// Удостоверение на рационализаторское предложение N 891 от 24.01.2000 г.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
- Cannon CP, McCabe CH, Belder R, et al. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. Am J Cardiol 2002; 89: 860-1.
- de Lemos JA, Blazing MA. 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: 1307-16.
- Hulten E, Jackson JL. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2006; 166: 1814-21.
- 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: 1063-8.

Поступила 20/04-2010