

ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОДОЗОВОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST* НА ЭКГ

Прохорович Е.А., Кульниченко Т.В.

Кафедра клинической фармакологии фармакотерапии и скорой медицинской помощи
МГМСУ

Цель исследования: Оценить влияние ранней высокодозовой терапии аторвастатином на липиды, маркеры воспаления в крови, а также течение и прогноз у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*.

Материалы и методы: В простое открытое сравнительное клиническое исследование было включено 51 пациент (31 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 49 до 76 лет, (в среднем 64 ± 8 года), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ОКС без подъема сегмента *ST*. Всем пациентам при поступлении определяли уровень тропонина Т, на 1- 2 -е сутки госпитализации, через 1, 3 и 6 месяцев лечения определяли липиды крови, hsCRP, для контроля за безопасностью терапии определяли креатинин, трансаминазы, креатинфосфокиназу при поступлении, через 1,3 и 6 месяцев наблюдения.

Результаты: У больных с ОКС без подъема сегмента *ST* в первые 24 – 48 часов после госпитализации выявлены атерогенные изменения липидов крови, высокие уровни маркеров воспалительной реакции. Прием аторвастатина оказал нормализующее влияние на показатели липидного спектра крови. Уже через месяц приема достоверно снизилось содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), и индекса атерогенности (ИА). При последующих визитах динамика уровня этих липидных фракций была менее значима. На фоне приема аторвастатина снижение уровня высоко чувствительного С реактивного белка (hsCRP), наблюдалось у всех пациентов, но если в 1 группе через 1 месяц этот показатель уменьшился на 72,9%, то в контрольной группе снижение было существенно менее значимо и достоверные различия были достигнуты только через 6 месяцев.

Заключение: Назначение аторвастатина в дозе 80 мг/ сутки оказывает нормализующее действие на липидный спектр и снижает содержание маркеров воспалительной реакции. Благоприятный эффект аторвастатина развивается уже в первый месяц лечения и сохраняется на протяжении полугода, не вызывая тяжелых побочных эффектов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз, маркеры воспаления, аторвастатин.

В многочисленных исследованиях было показано, что высокий уровень ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и низкий холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются независимыми факторами риска прогрессирования атеросклероза, развития коронарной смерти, ИМ и других сердечно-сосудистых событий [1]. Анализ результатов 190 аутопсий пациентов умерших в 2005 году от острых коронарных событий показал, что у большинства умерших был стенозирующий атеросклероз (28,24%) и кальциноз (57,65%) коронарных артерий. При этом повышение уровня ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ прямо коррелируют со степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий [2](рис.1). По данным вскрытий 80 – 90% инфарктов миокарда обусловлено разрывом атеросклеротической бляшки, суживающий просвет коронарной артерии менее, чем на 70% .

Морфологической основой ОКС является разрыв или поверхностная эрозия атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием [3,4]. Нестабильная бляшка характеризуется большим липидным ядром, высокой активностью воспаления, в ней снижено содержание коллагена и гладкомышечных клеток, идут процессы деградации экстрацеллюлярного матрикса [5].

Эти можно проиллюстрировать на следующем примере: в кардиореанимационное отделение стационара поступает пациент В. 77 лет с диагнозом ОКС. В анамнезе – инфаркт миокарда, инсульт, артериальная гипертония. Через 35 минут после поступления у пациента развилась фибрилляция желудочков, трепетание предсердий, гипотония и через 5 часов 20 минут, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия больной скончался. Был сформулирован следующий клинический диагноз: ИБС: повторный трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, постинфарктный кардиосклероз на фоне атеросклероза коронарных артерий, артериальной гипертонии, осложненный разрывом миокарда и кардиогенным шоком и сопутствующим атеросклерозом сосудов мозга с перенесенным инсультом. На секции диагноз полностью подтвержден (рис.1). В проксимальном отделе передней нисходящей коронарной артерии выявлена изъязвленная атероматозная бляшка с пристеночным тромбом (рис. 2).

Рис. 2. Проксимальный отдел передней нисходящей коронарной артерии. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с изъязвлением и пристеночным тромбом (длиной 1 см)



Рис. 2. Проксимальный отдел передней нисходящей коронарной артерии. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с изъязвлением и пристеночным тромбом (длиной 1 см)

При микроскопии был выявлен разрыв соединительнотканной покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки с тромбом в области разрыва. (рис. 3)

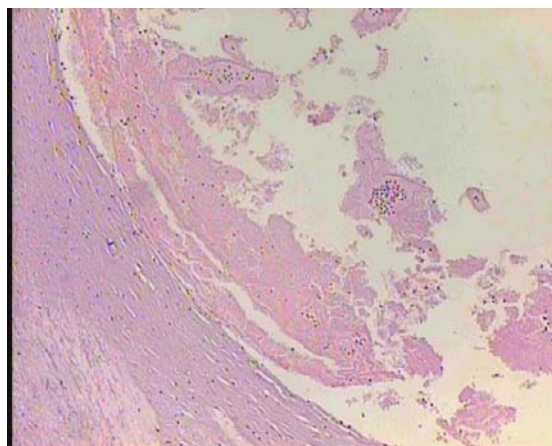


Рис.3.

Рис. 3. Передняя ветвь левой коронарной артерии. Тромб в области нестабильной атеросклеротической бляшки с крупным липидным ядром. Окраска гематоксилином и эозином, x 100.

Однако, в 14,11% при аутопсии коронаросклероз был маловыражен. В последние годы была показана общность процессов воспаления и атерогенеза. Установлена значимость маркеров воспаления: С-реактивного белка (hs-СРБ), интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) для оценки прогноза атеросклеротических процессов и частоты сердечно-сосудистых событий, а так же выявлена прямая зависимость между уровнем показателей воспаления, течением и исходами острого коронарного синдрома (ОКС) [5]. Повышение и сохранение высокого уровня СРБ у больных с ОКС во время госпитализации и после окончания стационарного лечения является фактором неблагоприятного прогноза, что, в первую очередь, обусловлено сохраняющейся активностью воспалительных процессов. [6,7].

В широкомасштабных многоцентровых клинических исследованиях была неопровержимо доказана эффективность длительной терапии статинами (ингибиторами КоА-редуктазы) для вторичной профилактики ИБС у пациентов со стабильной стенокардией, снижение частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), госпитализаций по поводу обострения ИБС, потребности в реваскуляризации.[8]. Благоприятный эффект статинов несомненно связан с гиполидемическим действием, снижением уровня общего холестерина (ОХС), преимущественно за счет липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Под влиянием статинов уровень ХС ЛПНП может снизиться до 55% от исходного, а это ведет к уменьшению повреждающего действия липидов на эндотелий, синтеза медиаторов воспалительной реакции, и, в конечном итоге, стабилизации атеросклеротической бляшки [9]. В ряде исследований было показано, что снижение уровня ХС-ЛПНП на 28 % и более в течение 2 – 4 лет под влиянием терапии статинами ведет к стабилизации или регрессии коронарного атеросклероза по данным ангиографии [10].

С другой стороны назначение статинов даже у пациентов с невысоким уровнем ХС ЛПНП так же приводит к снижению частоты фатальных и нефатальных кардио-васкулярных событий [11,12]. Это объясняется наличием у статинов ряда плеiotропных (нелипидных) свойств: влияние на дисфункцию эндотелия, гемостаз, на количество vasa-vasorum в сосудистой стенке и в области атеромы; антиоксидантного и антипролиферативного действий [13].

Плеiotропные и противовоспалительные эффекты статинов позволяют обосновать их применение с целью стабилизации атеросклеротической бляшки, что и является целью терапии ОКС. В последние годы проведено несколько исследований, в которых оценивали влияние ранней терапии статинами на течение и прогноз при ОКС, однако полученные результаты не позволяют однозначно оценить влияние раннего назначения статинов у пациентов с ОКС, ставиться под сомнение безопасность применения высоких доз статинов.

Целью нашей работы было оценить влияние ранней высокодозовой терапии аторвастатином на течение и прогноз ОКС без подъема сегмента *ST*, показатели липидов крови и уровень маркеров воспаления. Были поставлены следующие задачи:

1) оценить влияние ранней высокодозовой терапии аторвастатином на течение, исходы и прогноз ОКС без подъема сегмента *ST*

2) оценить влияние высокодозовой терапии аторвастатином на динамику показателей липидного спектра крови

3) оценить влияние терапии аторвастатином на динамику уровня hs-СРБ

4) оценить безопасность высокодозовой терапии аторвастатином

В простое открытое сравнительное клиническое исследование было включено 51 больной (31 мужчина и 20 женщин) в возрасте от 49 до 76 лет, (в среднем 64 ± 8 года), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ОКС без подъема сегмента *ST* в период с декабря 2006 по март 2008г.

Критериями включения в исследование были: подписание информированного согласия, наличие типичного болевого синдрома в покое продолжительностью более 10 мин или учащение и утяжеление приступов стенокардии с отсутствием или уменьшением эффекта от приема нитроглицерина в течение последних 24 ч до госпитализации без подъема сегмента *ST*. В исследование не включали пациентов с острыми или обострением хронических воспалительных заболеваний; онкологическими, системными заболеваниями соединительной ткани, неконтролируемым сахарным диабетом, почечной, печеночной недостаточностью, психическими заболеваниями, алкоголизмом, получавших гиполипидемические препараты в последний месяц до настоящей госпитализации.

Все больные получали лечение в соответствии с рекомендациями ВНОК (2006).

Больные были рандомизированы на две группы методом случайной выборки. В 1-ю группу включены 30 пациентов, которым с 1-2-х суток госпитализации на фоне проведения базисной терапии назначали аторвастатин («липтонорм», «Фармастандарт») в дозе 80 мг в сутки; во 2-ю группу – 21 пациент, которые не получали гиполипидемическую терапию. Аторвастатин назначали в стандартной дозе, независимо от липидного спектра крови при поступлении в стационар. Длительность лечения составила 6 месяцев. В течение периода наблюдения 3 пациентов умерли, 3 пациентов были исключены из исследования в связи с отказом и невыполнением протокола, 4 из-за развития нежелательных действий статина. Таким образом, исследование закончили 24 пациента первой и 17 – второй группы.

Всем пациентам при поступлении определяли уровень тропонина Т, на 1- 2 -е сутки госпитализации, через 1, 3 и 6 месяцев лечения определяли липиды крови, hsСРБ, для контроля за безопасностью терапии определяли креатинин, трансаминазы, креатинфосфокиназу при поступлении, через 1,3 и 6 месяцев наблюдения.

Критериями отмены аторвастатина являлись повышение активности трансаминаз ≥ 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение уровня креатинина крови, появление миалгий, мышечной слабости и других симптомов непереносимости препарата, а так же отказ больного от продолжения лечения. Все пациенты получали рекомендации по гипохолестериновой диете.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы STATISTICA 6 на персональном компьютере. Все значения представлены в виде (min-max; Me [25%-75%]) где-Me- медиана. При сравнении значений использовали тест Вилкоксона.

Полученные результаты и обсуждение.

Клиническая характеристика больных до начала лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ОКС:

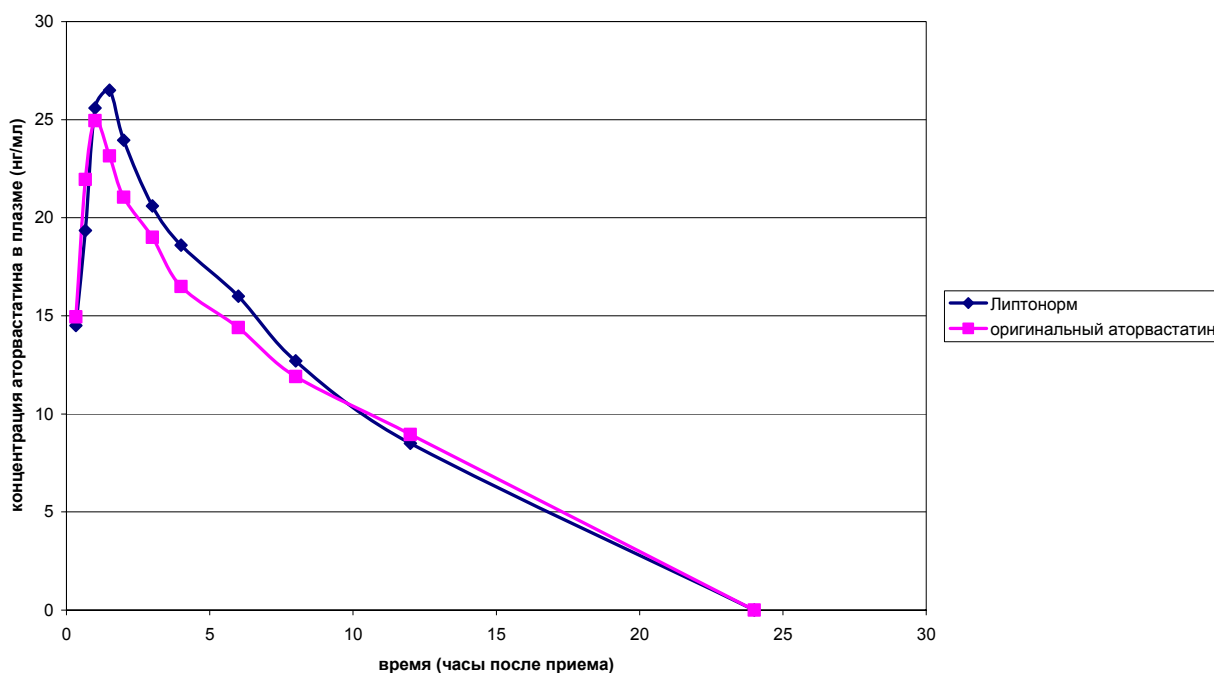
Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=21)
Мужчины	24 (80%),	7 (33,3%),
Женщины	6 (20%)	14 (66,7%)
Возраст (годы)	40-72; 58,5[52-66]	52-76;62 [56-72]
Стенокардия в анамнезе	18 (60%)	8 (38%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (10%)	10 (47,6%)
Инфаркт мозга в анамнезе	3(10%)	3 (14,2%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	22 (73,3%)	11 (52,3%)
Избыточный вес/ожирение	20(66,6%)	18(85,7%)
Сахарный диабет 2 типа	6 (20%)	3 (14,2%)
Курение	15 (50%)	5(23,8%)
Наследственность отягощенная по ССЗ	18 (60%)	7(33,3%)
Прием гиполипидемических препаратов в анамнезе (ранее чем за 1 мес. до госпитализации)	3 (10%)	2 (9,5%)
Прием аспирина в течение последней недели до госпитализации	7 (23,3%)	2 (9,5%)

Группы существенно не различались по своим клиническим характеристикам. Следует отметить, что большинство пациентов в длительное время страдали ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, в анамнезе уже были ИМ, инфаркты мозга, т.е. все они входили в группу высокого коронарного риска, а, следовательно, нуждались в проведении интенсивных немедикаментозных и медикаментозных мероприятий по вторичной профилактике, предусмотренных существующими как отечественными, так и международными рекомендациями. В то же время анализ анамнестических данных показал, что адекватная гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД имела место только у 12 пациентов (23,5%), рекомендации по отказу от курения, физическим

нагрузкам, диете получали только 7 (13,7%) пациентов, а следовали им и того меньше больных - 5 (9,8%). Гиполипидемические средства эпизодически, для «курсового» приема назначались только 5 (9,8%) пациентам. Таким образом, нами отмечено несоответствие тактики ведения пациентов на догоспитальном этапе современным как отечественным, так и международным рекомендациям.

Надо отметить, что гиполипидемическая терапия в целом характеризуется средним и низким уровнем комплаенса, при этом приверженность к приему статинов выше, чем к другим гиполипидемическим препаратам. В то же время расчеты показывают, что если бы пациенты принимали гиполипидемические препараты в строгом соответствии с указаниями врача, то это позволило бы предотвратить 10,12% случаев коронарной смерти [14,15]. Одним из важных факторов ограничивающих применение статинов является их стоимость, поэтому представляется важным изменить структуру потребляемых статинов в пользу качественных, но менее дорогих генериков [16]. В нашем исследовании мы применили «липтонорм» – отечественный препарат аторвастатина производства компании «Фармастандарт». Проведенные фармакокинетические исследования показали соответствие липтонорма оригинальному аторвастатину по фармакокинетическим параметрам (рис.4), терапевтическому действию. Под влиянием приема оригинального аторвастатина и липтонорма у пациентов с атерогенной дислипидемией происходило значительное и вполне сопоставимое по группам снижение уровней атерогенных липидов[17].

рис4



В нашем исследовании у пациентов с ОКС выявлены повышение содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ИА и снижение ХС ЛПВП крови, при этом не было достоверных отличий между группами ($p > 0,1$) (табл.2). Не выявлено так же достоверных возрастных или половых различий в уровне липидов крови.

Таблица 2. Исходные показатели липидов крови

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=21)
ОХС, моль/л	4,2-8,28; 5,6 [5,23-6,5]	3,7-8,4; 5,9 [5,3-6,3]
ХС ЛПНП, моль/л	2,15-5,5; 3,5 [3,2-4,26]	1,7-5,9; 3,9 [3,5-4,4]
ХС ЛПВП, моль/л	0,72-1,6; 1,2 [1,05-1,29]	0,7-2,07; 1,1 [1,09-1,6]
ТГ, моль/л	0,7-3,2; 1,4 [1,0-2,8]	0,7-3,2; 1,4 [1,0-2,8]
ИА	2,3-6,8; 3,9 [3,2-4,9]	1,4-8,3; 4,3 [2,3-5,4]

При атеросклерозе модифицированные липопротеины активируют макрофаги, которые синтезируют и выделяют в межклеточную среду медиаторы воспалительной реакции (интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , интерфероны), которые, в свою очередь, активируют синтез белков острой фазы, в частности СРБ, ИЛ6.

Для определения базового уровня СРБ используют специальные методы высокочувствительного анализа, а повышение уровня высокочувствительного СРБ (hs СРБ) в пределах субклинических значений (ниже 10 мг/л) ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Для стратификации риска сосудистых осложнений значимым является уровень СРБ, не превышающий 10 мг/л. Если уровень СРБ выше 10 мг/л, то он связан с наличием острого воспаления, хронического заболевания, травмы и др[18]. Американская Ассоциация Кардиологов рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня hsСРБ и кардиоваскулярного риска [16].

- hsСРБ менее 1 мг/л - риск низкий
- hsСРБ 1-3 мг/л - риск средний
- hsСРБ более 3 мг/л - риск высокий

В исследовании Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al, 2000 показано, что у пациентов с нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень hsСРБ встречается значительно чаще (70%), чем при стенокардии напряжения (20%). Среди больных нестабильной стенокардией, у которых развился острый инфаркт миокарда, уровень hsСРБ > 3 мг/л был практически у всех (98%)[19]. В нашем исследовании уровень hsСРБ до начала лечения был повышен в обеих группах и составлял 0,93-9,8; 5,04 [3,2-7,4] и 3,1-7,9; 5,25 [4,65-6,54] мг/л, соответственно (различие статистически недостоверно, $p=0,68$). Таким образом, исходно у пациентов обеих групп были выявлены атерогенные изменения липидного спектра крови, значительное повышение уровня hsСРБ.

За период стационарного лечения у всех пациентов была положительная клиническая динамика: исчезновение приступов стенокардии, снижение уровня артериального давления, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Дальнейшая динамика клинического состояния пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Клиническое состояние пациентов в динамике.

	1 мес	1 мес	3 мес	3 мес	6 мес	6 мес
	Группа аторвастатина	Контрольная группа	Группа аторвастатина	Контрольная группа	Группа аторвастатина	Контрольная группа
N=	30	21	30	20	29	19
Летальность	-	1(4,7%)	1 (3,3%)	1 (5%)	-	-
Повторный инфаркт миокарда	1 (3,3%)	2 (4,7%)	1 (3,3%)	1(5%)		1(5,2%)
Госпитализация по поводу	2(6,6%)	6 (28,2%)	-	4 (20%)	1 (3,4%)	2 (10,5%)

обострения ИБС						
Возобновление приступов стенокардии	2(6,6%)	9 (42,3%)	-	4 (20%)	1 (3,4%)	3 (15,7%)

В многоцентровых проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (Heart Protection Study; Lescol Intervention Prevention Study) показано, что раннее применение статинов при ОКС ведет к достоверному снижению частоты коронарной смерти, нефатальных ИМ, потребности в хирургических методах реваскуляризации. При этом стабилизирующее действие статинов на липидную бляшку (снижение активности воспаления, уменьшение скопления липидов) реализуется через 1 – 2 месяца, но благотворное влияние на функцию эндотелия, тромбогенез проявляется уже в первые дни [20]. Исследование PURSUIT, в котором проведена ретроспективная оценка влияния статинов у пациентов с ОКС на смертность в течение 6 месяцев, показало снижение смертности на 64 % (RR=0,47, 95 % CI 0,32–0,70) при раннем (до выписки из стационара) назначении статинов. Данные исследования GUSTO IIb и Шведского регистра так же показали снижение смертности при ОКС и остром инфаркте миокарда при назначении статинов в период нахождения в стационаре в течение года наблюдения на 34 и 57%, соответственно. В тоже время результаты мета-анализа рандомизированных клинических испытаний при раннем назначении статинов при ОКС не подтвердили достоверного снижения «твердых» клинических конечных точек (общей смертности, ИМ и инсульта) в течение первых четырех месяцев после развития ОКС. Было подтверждено умеренное достоверное снижение эпизодов нестабильной стенокардии за анализируемый период. В исследовании PROVE IT сравнивали эффективность ранней терапии 80 мг аторвастатина и 40 мг правастатина в сутки при ОКС. Расхождение кривых первичной конечной точки в пользу аторвастатина было после 4 месяцев наблюдения, а сама конечная точка включала случаи дестабилизации стенокардии, потребовавшие госпитализации и реваскуляризации миокарда. При исключении этих исходов из анализа статистическая достоверность исчезала. Тем не менее, авторы заключают, что снижение частоты эпизодов нестабильной стенокардии уже в первые 4 месяца приема статинов, а так же более высокая приверженность пациентов к приему препарата при назначении его в стационаре делает обоснованным раннее назначение статина при ОКС [21]. По данным крупного обсервационного исследования, у лиц, принимающих статины еще до госпитализации с ОКС, реже развиваются осложнения, инфаркт миокарда или летальный исход, а прием статинов во время госпитализации существенно снижал краткосрочный риск смерти. Пациенты, принимавшие статины еще до госпитализации, гораздо реже имели подъем сегмента ST или инфаркт миокарда, чем те, кто никогда не получал эти препараты. По сравнению с никогда не принимавшими статины, больные, продолжавшие их принимать в стационаре, реже переносили осложнения и реже умирали (ОШ 0.66). Риск смерти был ниже и у тех, кто начинал принимать статины уже после госпитализации (ОШ 0.38). И напротив, если в стационаре прием статинов прекращался, то исчезало и их положительное действие на выживаемость [22].

В нашем исследовании за 6 месяцев наблюдения летальный исход в группе аторвастатина один (3,3%), в контрольной группе-два случая (9,5%).

Учитывая небольшое количество пациентов, включенных в наше исследование, делать какие-либо заключения относительно влияния высокодозовой терапии липтонормом на прогноз больных ОКС преждевременно. Однако прослеживается четкая тенденция (статистическая значимость различия по тесту Фишера 0,16 не достоверна, однако ее можно рассматривать как тенденцию) к более благоприятному клиническому течению заболевания: уменьшение частоты госпитализаций по поводу обострения ИБС, реже возобновление приступов стенокардии, что в целом соответствует литературным данным.

При анализе клинического состояния в зависимости от исходного уровня hsCRP оказалось, что у пациентов с содержанием hsCRP > 3 мг/л была выше частота возобновления приступов стенокардии, госпитализаций по поводу обострения ИБС, а летальный исход был у трех пациентов с исходно высоким уровнем hsCRP (7,09, 5,7, 6,8 мг/л) (табл 4). Другие авторы так же отмечают зависимость между высоким уровнем hsCRP и отдаленными исходами при ОКС. Так по данным Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al, 2000 у 40 – 50% пациентов повышение уровня hsCRP сохраняется при выписке из стационара и спустя 3 месяца, что ассоциируется с повторными эпизодами нестабильной стенокардии и инфарктом миокарда при наблюдении на протяжении года. При стратификации риска ранней (до 14 дней) летальности у больных с нестабильной стенокардией и ОИМ наиболее информативно сочетанное определение hsCRP и уровня тропонина Т.

Таблица 4. Клиническое состояние пациентов через 6 месяцев после выписки. (n=50)

показатель	CRP ≤ 3 мг/л (n=7)	CRP > 3 мг/л (n=43)
Летальность	-	3
ОИМ	1	5
Госпитализация по поводу обострения ИБС	3	12
Возобновление приступов стенокардии	3	15

Прием аторвастатина оказал нормализующее влияние на показатели липидного спектра крови. Уже через месяц приема достоверно снизилось содержания ОХС, ХС ЛПНП, и ИА. При последующих визитах сохранялась положительная динамика уровня этих липидных фракций, но снижение было менее значимым. Повышение содержания ХС ЛПВП отмечено уже в первый месяц приема препарата, однако его изменения были менее выражены и достоверные отличия от исходного уровня были получены только через 6 месяцев приема препарата (табл. 5, график 1). В контрольной группе положительные изменения липидов крови было существенно менее выражены, несмотря на то, что пациенты соблюдали гипохолестериновую диету. При этом отмечалось достоверное снижение уровня ЛПНП, но существенно менее значимое, чем в группе приема аторвастатина.

Таблица 5а. Динамика липидограммы в основной группе

показатель	min-max; Me [25%-75%]	P (критерий Вилкоксона)
ОХС исходно n=30	4,2-8,28; 5,6 [5,23-6,55]	
ОХС через 1 месяц n=30	2,5-6,5; 4,8 [4,2-5,2]	P=0,00006
ОХС через 3 месяца n=27	3,4-6,4; 4,7 [4,4-5,2]	P=0,00047
ОХС через пол года n=24	3,4-5,01 ; 4,4[4,4-5,2]	P=0,00001
ЛПВП исходно n=30	0,7-1,6; 1,2 [1,05-1,29]	
ЛПВП через 1 месяц n=30	0,7-1,89; 1,39 [1,1-1,52]	P=0,003
ЛПВП через 3 месяца n=27	0,9-1,92; 1,64[1,2-1,7]	P=0,00015
ЛПВП через пол года n=24	1,04-2,1; 1,8[1,5-1,9]	P=0,000037
ЛПНП исходно n=30	2,15-5,5; 3,5 {3,2-4,26}	

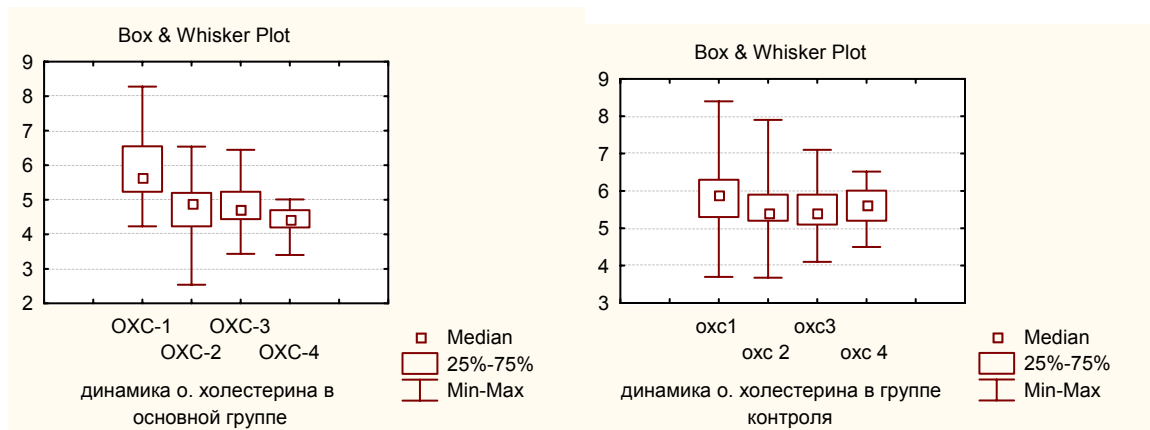
ЛПНП через 1 месяц	n=30	1,43-4,5; 2,8[2,3-3,1]	P=0,00005
ЛПНП через 3 месяца	n=27	1,29-4,8; 2,7[2,4-3,4]	P=0,0001
ЛПНП через пол года	n=24	1,1-4,3; 2,3[1,95-2,8]	P=0,00003
ТГ исходно	n=30	0,8-3,97; 1,67[1,3-1,99]	
ТГ через 1 месяц	n=30	0,63-2,7; 1,38[1,01-1,73]	P=0,00018
ТГ через 3 месяца	n=27	0,5-2,06; 1,1[1,07-1,4]	P=0,00019
ТГ через пол года	n=24	0,1-2,01; 1,1[0,9-1,3]	P=0,00004

Таблица 5б. Динамика липидограммы в контрольной группе

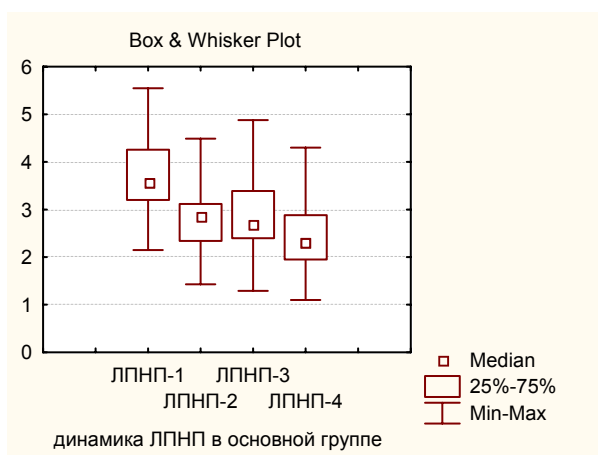
показатель		min-max; Me [25%-75%]	P (критерий Вилкоксона)
ОХС исходно	n=21	3,7-8,4; 5,9[5,3-6,3]	
ОХС через 1 месяц	n=21	3,6-7,9; 5,4[5,2-5,9]	P=0,12
ОХС через 3 месяца	n=18	4,1-7,1; 5,4[5,1-5,9]	P=0,11
ОХС через пол года	n=17	4,5-6,5; 5,8[4,7-6,3]	P=0,31
ЛПВП исходно	n=21	1,7-2,074 1,1[0,9-1,6]	
ЛПВП через 1 месяц	n=21	0,7-1,94 1,3[1,09-1,5]	P=0,167
ЛПВП через 3 месяца	n=18	0,9-2,4; 1,25[1,09-1,5]	P=0,02
ЛПВП через пол года	n=17	1,06-1,89; 1,4[1,25-1,65]	P=0,91
ЛПНП исходно	n=21	1,7-5,9; 1,4 [3,3-4,4]	
ЛПНП через 1 месяц	n=21	1,3-5,14; 3,8[2,95-4,2]	P=0,0045
ЛПНП через 3 месяца	n=18	1,2-5,1; 3,6[2,65-3,9]	P=0,003
ЛПНП через пол года	n=17	1,3-4,7; 3,3[2,8-3,8]	P=0,0045
ТГ исходно	n=21	0,7-3,2; 1,4 [1,0-2,8]	
ТГ через 1 месяц	n=21	0,61-2,43; [1,02-2,2]	P=0,06
ТГ через 3 месяца	n=18	0,6-3,1; 0,9 [0,8-2,1]	P=0,05
ТГ через пол года	n=17	0,78-2,4; 1,6 [1,2-2,0]	P=0,05

STATISTICA Workbook

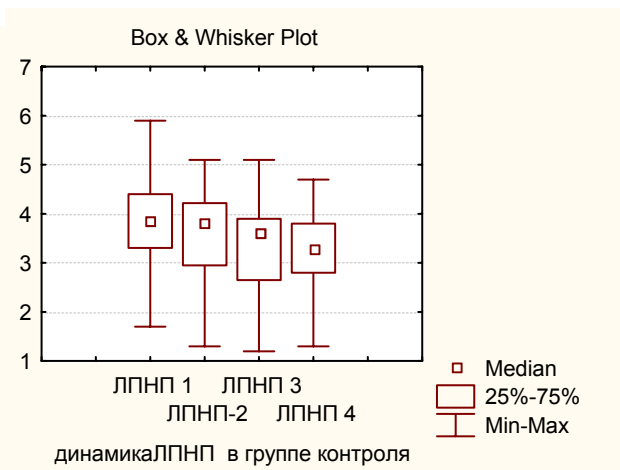
График 1 (а,б,в,г,д,е)



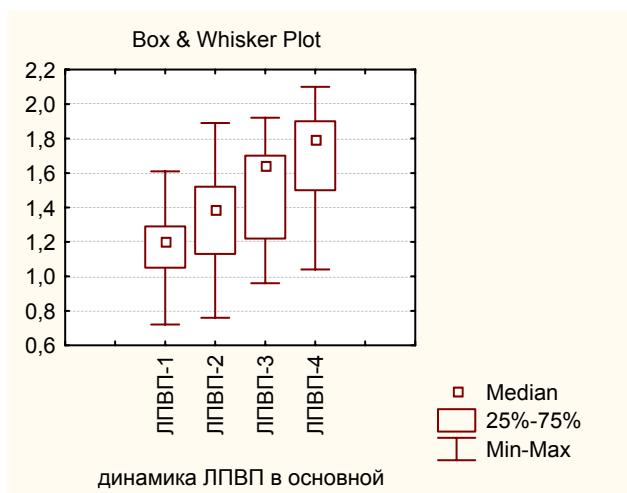
а ($p \leq 0,001$)



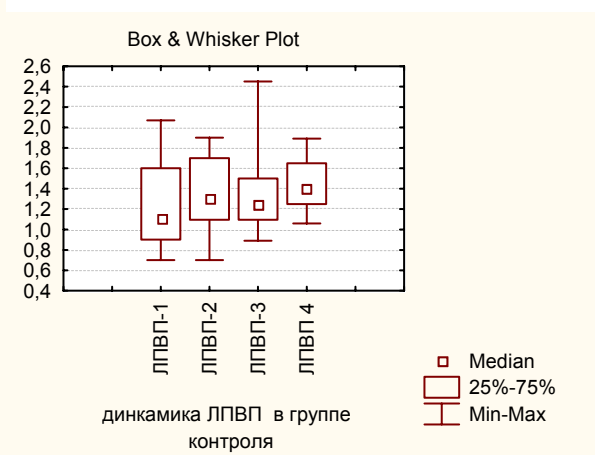
б ($p \geq 0,01$)



в ($p \leq 0,001$)



г ($p \geq 0,01$)



д ($p \leq 0,001$)

е ($p \geq 0,01$)

Так как статины не влияют на обмен жирных кислот, активность липопротеиновой и гепатической липаз, то снижение уровня ТГ при их приеме связывают с увеличением катаболизма липопротеинов промежуточной плотности, около 30% которых составляют ТГ. По литературным данным при приеме аторвастатина или розувастатина ТГ снижаются более значительно, чем под влиянием симвастатина, правастатина или ловастатина. До настоящего времени остается до конца неясным, каким образом статины влияют на уровень ХС ЛПВП. По данным контролируемых исследований статины повышают уровень ХС ЛПВП на 10 –

20%, при этом статины наиболее эффективно снижающие ХС ЛПНП, например аторвастатин, менее эффективно влияют на ХС ЛПВП и, даже могут снижать его содержание [23].

В нашем исследовании уровень ХС ЛПНП у пациентов 1 группы снизился на 35,2% , тогда как у пациентов контрольной группы практически не изменился (табл 5 в,г). В то же время только 70% пациентов достигли значения ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л.и 25% $\leq 1,8$ ммоль/л.

В последние годы дискутируется возможность и целесообразность дальнейшего снижения целевого значения ХС ЛПНП под влиянием высоких доз статинов. Наиболее часто используют аторвастатин в дозе 80 мг/сутки. Так в исследовании Treating to New Targets оценивали эффективность и безопасность снижения ХС ЛПНП ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) у пациентов со стабильной ИБС и уровнем ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл при приеме высоких доз аторвастатина (80 мг/сутки). Период наблюдения составил 4,9 лет. Оценивали частоту развития коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда, реанимации после остановки сердца, фатального или нефатального инсульта. За время наблюдения средний уровень ХС ЛПНП у пациентов, получавших высокую дозу аторвастатина снизился до 77 мг/дл, у пациентов, получавших низкодозовую терапию - до 101 мг/дл. Исследователи получили снижение относительного общего риска на 22% ($p < 0.001$). Высокодозовая терапия аторвастатином сочеталась со снижением относительного риска нефатального инфаркта на 22% ($p = 0.004$), уменьшением относительного риска фатального и нефатального инсульта на 25% ($p = 0.02$). В то же время число смертей в группах от всех причин не различалось. Прием больших доз аторвастатина более часто приводил к повышению активности печеночных ферментов (1.2% против 0.2%), частота развития других осложнений по группам не различалась[24]. Таким образом вопрос о изменении целевого значения уровня ХС ЛПНП остается открытым.

В последнее время много исследований посвящено влиянию статинов на СРБ .Факторы риска атеросклероза: уровень СРБ и фибриногена [25]. Статины ингибируют экспрессию ФНО- α , ИЛ-1, а также ИЛ-6, ИЛ-8 в моноцитах и снижают уровень СРБ независимо от степени снижения холестерина [26]. В плацебо контролируемых исследованиях показано снижение активности СРБ на 13 – 50% у больных, получавших статины, по сравнению с группой плацебо. Вероятно эффект статинов на СРБ дозозависим. Так симвастатин в дозе 20 мг/сутки достоверно снижает уровень СРБ на 16%, тогда как прием его в дозе 40 - 80 мг/сутки снижал уровень СРБ на 40%[27]. При сравнении влияния на уровень СРБ аторвастатина с симвастатином и правастатином в трех сравнительных исследованиях преимуществ какого-либо статина выявлено не было[28,29,30]. В исследовании T.R.Pedersen, A.G. Olson, N.B. Cater et al у пациентов с ОКС аторвастатин в дозе 80 мг сутки более эффективно влиял на показатели воспаления и уровень липидов крови по сравнению с симвастатином [31].

По нашим данным снижение уровня hsСРБ наблюдалось у всех пациентов, но если в 1 группе через 1 месяц этот показатель уменьшился на 72,9% и достиг нормальных значений, то в контрольной группе достоверное снижение было через месяц, но значительно меньшее, чем в 1 группе, дальнейшего значимого уменьшения этого показателя не было. тельного уменьшения существенно менее значимо и достоверные различия были достигнуты только через 6 месяцев, при этом в контрольной группе оставался повышенный базовый уровень hsСРБ, свидетельствующий о выраженной активности системной воспалительной реакции (Таблица 2 , график 2).

Таблица 2 а. Динамика HsСРБ в основной группе.

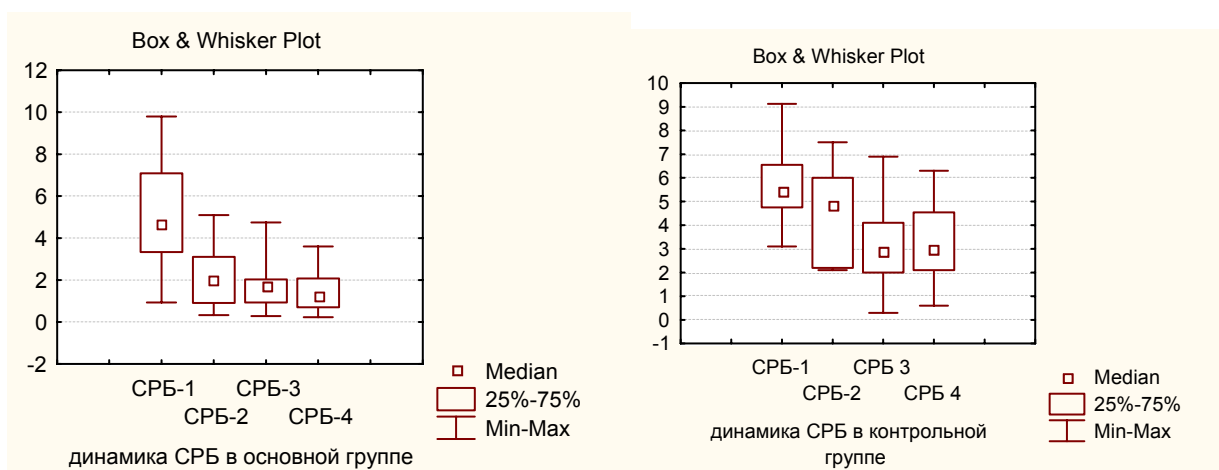
Показатель	min-max; Me [25%-75%]	P (критерий Вилкоксона)
HsСРБ исходно n=30	0,9-9,8;4,7 [3,34-7,09]	

hsСРБ через 1 месяц n=30	0,3-5,1; 2,04[0,91-3,1]	0,000004
hsСРБ через 3 месяца n=27	0,28-4,7; 1,68 [0,9-2,03]	0,00001
hsСРБ через пол года n=24	0,23-3,6; 1,27 [0,7-2,07]	0,00001

Таблица 2б. Динамика HsСРБ в контрольной группе.

Показатель	min-max; Me [25%-75%]	P (критерий Вилкоксона)
HsСРБ исходно n=21	3,1-7,9; 5,4 [4,65-6,23]	
hsСРБ через 1 месяц n=21	2,1-6,8; 3,5 [2,2-5,15]	0,001
hsСРБ через 3 месяца n=18	0,3-6,19; 2,9 [2,0-3,5]	0,0002
hsСРБ через пол года n=17	0,6-4,6; 2,55[2,1-3,4]	0,03

График 2 . –динамика HsСРБ (а,б,)



В нашем исследовании терапия высокими дозами аторвастатина не сопровождалась развитием тяжелых нежелательных эффектов. Но у 4 (13,3%) пациентов препарат был отменен в связи с повышением активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы. Преходящее повышение активности трансаминаз и уровня креатинина крови не потребовавшие отмены препараты зарегистрированы у 4 (13,3 %)больных.

Заключение. У больных с ОКС без подъема сегмента *ST* в первые 24 – 48 часов после госпитализации выявлены высокие уровни маркеров воспалительной реакции и атерогенные изменения липидов крови. Случай коронарной смерти и возобновление приступов стенокардии после выписки из стационара ассоциировалось с высоким уровнем hsСРБ на госпитальном этапе. В то же время только 70% пациентов достигли значения ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л.и 25% $\leq 1,8$ ммоль/л Назначение аторвастатина (липтонорма) в дозе 80 мг/ сутки оказывает нормализующее действие на липидный спектр и снижает содержание

маркеров воспалительной реакции. Благоприятный эффект аторвастатина развивается уже в первый месяц лечения и сохраняется на протяжении полугода. Прием высоких доз аторвастатина не сопровождался развитием тяжелых нежелательных эффектов.

Список литературы:

1. Simons L.A. *Am.J.Card.* 1986; 57: 5G-10G; Castelli WP. *Can J Card* 1988; 4: 5A-10A.
2. Верткин А.Л., Заратьянц О.В. 2005
3. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострения ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // *Кардиология*. – 1997. – № 11. – С. 4-17.
4. Fuster V., Fayad Z.A., Badimon J.J. Acute coronary syndromes: biology // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353 (Suppl. II). – P. 5-9.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
6. Biasucci L.M., Liuzzo G., Colizzi C., Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease // *Ital. Heart J.* – 2001. – Vol. 2, № 3. – P. 164-171.
7. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 874-877.
8. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.
9. Giveira F. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.
10. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B et al. *Circulation* 1994; 89 (3): 959–68.
11. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA et al. *Am J Cardiol* 1997; 80: 278–86
12. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва, 2003.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. *Lancet* 1992; 340: 1111–5; .
14. Avorn J. et al. *JAMA* 1998; 279 (18):1458-62;
15. Insull W. *J Inter Med* 1997; 241 (4): 317-25.
16. Kiortsis DN et al. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25 (6): 445-51
17. Р.Г. Оганов, Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова . Применение статинов- парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). *Ж.Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* № 6, 2006, стр 95-107.
18. Heeschen C ., Hamm C . W ., Bruemmer J . et al . J . Am . Coll . Cardiol . 2000; 35: 1535-1542
19. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. *N. Eng. J. Med.* – 2000. – Vol.343. – P.1139-1147.
20. Грацианский Н.А. *Межд. журн. мед. практики* 2000; 11: 44-55.
21. Briel M., Schwartz G.G., Thompson P.L. Effects of Early Treatment With Statins on Short-term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. May 3, 2006;295:2046-2056.
22. *Ann Intern Med* 2004;140:857-66.
23. Giveira F. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1425 – 1435).
25. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. *JAMA* 2001; 286: 64–70
26. Ferro D., Parrotto S., Basili S. et al. *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol.36. – P. 427-431.
27. Bays HE, Stein EA, Shah AK et al. *Am J Cardiol* 2002; 90: 942–6.

28. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al. *Circulation* 2002; 106: 2055–60
29. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ et al. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361–6
30. Wiklund O, Mattsson-Hult_n L, Hurt-Camejo E, Oscarsson J. *J Intern Med* 2002; 251: 338–47
31. T.R.Pedersen,A.G. Olson,N.B.Cater et al..Ulleval Universiti Hospital .”Comparison of the efficacy of intensive atorvastatin versus standartd simvastatin therapy in patients with acute coronary syndrome: the IDEAL trial.