

## ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Акбашева О. Е.<sup>3</sup>, Федорова Т. С.<sup>3</sup>, Силонова А. А.<sup>2</sup>, Паличева Е. И.<sup>1,2</sup>, Учасова Е. Г.<sup>1</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,2</sup>, Кашталап В. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Сравнительный анализ влияния аторвастатина в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный спектр, маркеры инсулинорезистентности, адипокиновый, протромботический и провоспалительный статусы у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода.

**Материал и методы.** Обследовано 42 человека с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Из них 21 человек (1 группа) получали аторвастатин в дозе 40 мг и 21 человек (2 группа) – в дозе 20 мг. На 1 и 12 сутки госпитализации у пациентов проводилась оценка липидного спектра (общий холестерин и его фракции, индекс атерогенности, свободные жирные кислоты, триацилглицериды), состояния углеводного обмена (глюкоза, инсулин, С-пептид), инсулинорезистентности (индекс НОМА), провоспалительного (СРБ и ИЛ-6), протромботического (ИАП-1) и адипокинового статусов (лептин, резистин, адипонектин).

**Результаты.** Дозозависимые эффекты аторвастатина проявляются уже в раннем госпитальном периоде: в дозе 40 мг/сут более выражено его влияние на восстановление у больных ИМ липидного статуса, в то время как коррекция инсулинорезистентности более эффективна в дозе 20 мг/сутки. Повышение дозы препарата до 40 мг/сутки сопровождается угнетением инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы. В меньшей степени зависит от дозы препарата его влияние на маркеры воспаления и тромбогенеза. Положительным эффектом аторвастатина в малой дозе (20 мг/сут) является нормализация адипокинового статуса, проявляющаяся снижением содержания лептина и увеличением протекторного влияния резистина, что можно расценивать как благоприятный прогностический признак.

**Заключение.** При использовании и выборе дозы аторвастатина в терапии инфаркта миокарда следует учитывать состояние адипокинового статуса больных и характер изменений биохимических маркеров инсулинорезистентности.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 85-92

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, аторвастатин, липиды, инсулинорезистентность, адипокины.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Барбараш О. Л. – д. м. н., профессор, директор института; Груздева О. В.\* – к. м. н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Акбашева О. Е. – к. м. н., доцент кафедры биохимии; Федорова Т. С. – д. м. н., профессор кафедры биохимии, Силонова А. А. – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, клинической иммунологии и эндокринологии; Паличева Е. И. – к. м. н., ст. н. сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры биохимии; Учасова Е. Г. – к. м. н., ст. н. сотр. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; Каретникова В. Н. – д. м. н., ст. н. сотр. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В. – к. м. н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
gruzov@cardio.kem.ru

АГ – артериальная гипертензия, АДФ – аденозиндифосфат, АПО-А – аполипротеин А, АПО-В – аполипротеин В, АТФ – аденозинтрифосфат, ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов, ГМГ-редуктаза – гидроксиметилглутарил-редуктаза, ИА – индекс атерогенности, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИР – инсулинорезистентность, КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, ЛЖ – левый желудочек, ОХС – общий холестерин, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, СЖК – свободные жирные кислоты, СРБ – С-реактивный белок, ТАГ – триацилглицеролы, ФВ – фракция выброса, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, CoQ10 – Коэнзим Q10, ChREBP – Carbohydrate response elementbinding protein – ключевой транскрипционный фактор синтеза триацилглицеридов, NF-kB – нуклеофильный фактор каппа В, PPAR $\alpha$  – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом.

Рукопись получена 03.09.2012  
Принята к публикации 30.01.2013

Согласно современным представлениям, ключевым фактором, определяющим развитие как самого инфаркта миокарда (ИМ), так и последующих его осложнений является дислипидемия, которая закономерно ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, активацией воспаления, тромбогенеза и формированием инсулинорезистентности (ИР) [1]. В современной кардиологической практике общепризнанными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его клинических проявлений являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), обладающие выраженным гиполипидемическим эффектом [2, 3]. Кроме того, у статинов обнаружены плеiotропные эффекты, реализующиеся как через липид-зависимые механизмы,

так и минуя этот путь. К настоящему времени выявлено более двух десятков плеiotропных свойств статинов, среди которых доказано благотворное влияние на миграцию и функциональное состояние макрофагов, гладкомышечных клеток сосудов, улучшение функционального состояния эндотелия, нормализацию реологических и снижение тромбообразующих свойств крови [2]. Показано, что статины способны модулировать экспрессию генов, вовлеченных в процессы атерогенеза, что в дальнейшем может существенно расширить диапазон применения препаратов.

Наиболее изученными являются долгосрочные эффекты статинов [4]. В последние годы появились исследования, доказавшие способность статинов оказывать и краткосрочные эффекты, в частности при

Таблица 1

## Исходная клиничко-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ИМ		Значимость различий (p)
	группа I, n=22 (%)	группа II, n=22 (%)	
Мужчины	18 (81,8)	17 (77,3)	0,931
Возраст, годы	60,4±2,4	61,3±2,7	0,877
<b>Факторы риска ИБС</b>			
Артериальная гипертония в анамнезе	16 (72,7)	19 (86,4)	0,795
Курение	14 (63,6)	15 (68,2)	0,925
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	9 (40,9)	11 (50,0)	0,826
<b>Особенности анамнеза</b>			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	11 (50,0)	12 (54,5)	0,918
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (18,2)	3 (13,6)	0,858
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
<b>Сопутствующая патология</b>			
Хронический бронхит	2 (9,1)	1 (4,6)	0,786
Бронхиальная астма	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
Подагра	1 (4,6)	0	0,641
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	1 (4,6)	1 (4,6)	1,0
Хронический пиелонефрит	3 (13,6)	4 (18,2)	0,858
<b>Характеристика ИМ</b>			
ИМ:			
– Q-образующий	16 (72,7)	17 (77,3)	0,929
– неQ-образующий	6 (27,3)	5 (22,7)	0,885
Локализация ИМ:			
– задний;	12 (54,5)	11 (50,0)	0,918
– задний с захватом правого желудочка;	4 (18,2)	3 (13,6)	0,858
– передний;	6 (27,3)	7 (31,8)	0,894
– циркулярный	0	1 (4,6)	0,641
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)			
ОСН (Killip):			
I	18 (81,8)	19 (86,4)	0,932
II	2 (9,1)	1 (4,6)	0,786
III	1 (4,6)	2 (9,1)	0,786
IV	0	0	1,0
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде):			
– нарушения ритма	9 (40,9)	10 (45,5)	0,911
– ранняя постинфарктная стенокардия	4 (18,2)	5 (22,7)	0,874
<b>Терапия в стационаре</b>			
– β-АБ	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– ИАПФ	19 (84,4)	19 (84,4)	1,0
– Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов	20 (90,9)	21 (95,5)	0,935
– Диуретики	8 (36,4)	9 (40,9)	0,906
– Нитраты	4 (18,2)	6 (27,3)	0,762
– Аспирин	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– Гепарин	21 (95,5)	22 (100)	0,936
– Клопидогрель	21 (95,5)	21 (95,5)	1,0

лечении пациентов с острым инфарктом миокарда [4, 5]. Для проявления этих эффектов обсуждаются высокие дозы статинов. В то же время в литературе представлены противоречивые данные по исследованию влияния аторвастатина на отдельные патогенетические звенья осложненного течения ИМ – в частности, гипергликемию и ИР [2]. Учитывая результаты исследований, продемонстрировавших неблагоприятные эффекты статинов на показатели углеводного обмена [2], цель исследования заключалась в сравнительном

анализе влияния аторвастатина в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный спектр, маркеры инсулинорезистентности, адипокиновый, протромботический и провоспалительный статусы у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода.

#### Материал и методы

Проведено открытое проспективное, рандомизированное сравнительное контролируемое исследование. Критериями для включения в исследование

были: наличие у пациентов, подтвержденного согласно критериям ВНОК 2007 г. острого ИМ с подъемом ST, госпитализированных в первые 24 часа от начала симптомов. Критериями исключения для пациентов являлись: наличие ранее установленного или впервые выявленного при госпитализации сахарного диабета, прием статинов в течение месяца до развития инфаркта миокарда, тяжелые заболевания, влияющие на прогноз: анемия, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, онкологические заболевания; инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения; аутоиммунные заболевания; длительное лечение кортикостероидами. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, все лица, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. В исследование включено 44 человека с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST, которые получали терапию аторвастатином с первых суток ИМ: из них 22 человека принимали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки (группа I), 22 человека – в дозе 40 мг в сутки (группа II). При этом повышение дозы не производилось. В данной работе представлены результаты наблюдения в течение 12 дней с момента назначения препарата. В одном случае в группе I препарат был отменен из-за развития диспепсических явлений в виде тошноты, возникшей через одну неделю от начала приема препарата. У одного пациента группы II также имела место отмена препарата из-за развития диспепсических явлений в виде болей в эпигастрии и тошноты, развившихся через 5 дней от начала терапии. В итоге, оценка эффективности терапии аторвастатином проведена у 21 пациента (18 мужчин и 3 женщины) группы I и у 21 пациента (17 мужчин и 4 женщины) группы II.

Основные клиничко-anamnestические данные представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по наличию факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) – таких, как артериальная гипертензия (АГ), курение и ожирение; ИМТ (индекс массы тела) рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела ( $\text{кг}$ ) к росту ( $\text{м}^2$ ), в 1 группе ИМТ составил  $26,8 \pm 0,85 \text{ кг/м}^2$  и во 2 группе  $25,3 \pm 0,63 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,117$ ). Более чем у 40,0% больных обеих групп был отягощенный семейный анамнез ИБС.

Для большинства пациентов обеих групп был характерен Q-образующий ИМ. В обеих группах преобладала задняя локализация ИМ. Активность КФК-МВ в обеих группах значимо не различалась. Максимальная активность КФК-МВ составила  $129,6 \pm 45,2 \text{ Ед/л}$  у больных 1-й группы и  $111,7 \pm 45,5 \text{ Ед/л}$  у пациентов 2-й группы ( $p=0,870$ ).

Более 80,0% пациентов обеих групп не имели клинических признаков острой сердечной недостаточности, которую оценивали по классификации Killip T. (1967) при поступлении и во время госпитального периода наблюдения (табл. 1). В 1-й группе у 4 (18,2%) больных и во 2 группе у 2 (9,1%) больных были выявлены такие проявления сердечной недостаточности как гидроторакс, сердечная и застойная пневмония. В то же время более чем в 40,0% встречались нарушения ритма и проводимости сердца, выявленные на основании общепринятых критериев (Крыжановский В.А., 2011).

#### Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Параметры структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) значимо не различались в обеих группах. Средние значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка, оцененные на 1-е сутки заболевания составили  $53,5 \pm 1,9\%$  у пациентов 1 группы и  $49,7 \pm 2,1\%$  у больных 2 группы ( $p=0,376$ ), средние значения конечнодиастолического объема ЛЖ составили  $153 \pm 6,5 \text{ мл}$  и  $144,9 \pm 7,4 \text{ мл}$ , соответственно ( $p=0,068$ ), а средние значения конечносистолического объема ЛЖ –  $67 \pm 5,6 \text{ мл}$  и  $68,6 \pm 4,8 \text{ мл}$ , соответственно ( $p=0,402$ ).

У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. Группы пациентов были сопоставимы по наличию коронарного атеросклероза: у 14 (66,7%) пациентов 1 группы и у 12 (54,5%) больных 2 группы по результатам коронароангиографии при поступлении было выявлено многососудистое (больше 3-х сосудов) поражение коронарного русла ( $p=0,845$ ).

На всем протяжении периода наблюдения и лечения в стационаре (в среднем 12 дней) у пациентов обеих групп с одинаковой частотой применялись  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин и клопидогрель.

Контрольную группу составили 20 человек (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте  $58 \pm 2,2$  лет без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

На 1-е и 12-е сутки ИМ проводились биохимические методы исследования, включающие оценку липидного спектра, в том числе определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина А (Апо-А), аполипопротеина В (Апо-В), триацилглицеридов (ТАГ), свободных жирных кислот (СЖК), для расчета индекса атерогенности (ИА) применяли формулу: ИА (усл.

Таблица 2

**Динамика показателей липидтранспортной функции крови и уровня адипокинов у пациентов с инфарктом миокарда на фоне лечения аторвастатином в госпитальном периоде**

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Общий ХС, ммоль/л	4,89±0,20	5,93±0,44*	5,34±0,31**	5,88±0,55*	5,02±0,36** &
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43±0,13	2,52±0,19*	2,36±0,39	2,59±0,23*	1,49±0,16** &
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,05	0,89±0,06*	1,07±0,06	0,94±0,16*	1,53±0,05**
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,44±0,03	1,17±0,25*	1,06±0,18	1,24±0,11*	0,62±0,08**
Апо А, г/л	1,43±0,09	1,11±0,05*	1,38±0,14**	1,09±0,10*	1,42±0,06**
Апо В, г/л	1,02±0,02	1,5±0,11*	1,43±0,08	1,43±0,13*	1,15±0,1&
ТГ, ммоль/л	1,14±0,16	2,09±0,22*	1,93±0,19	2,11±0,24*	1,49±0,18**
ИА	2,52±0,19	6,42±0,66*	4,74±0,46**	5,36±0,71*	3,43±0,42** &
апо В/апо А1	0,71±0,06	1,15±0,13*	0,92±0,08	1,32±0,14*	0,9±0,09**
СЖК, мкмоль/л	0,2±0,01	1,92±0,2*	0,53±0,1**	1,86±0,2*	0,31±0,19** &
Лептин, нг/мл	7,98±0,15	26,32±4,08*	15,71±2,58**	25,22±5,43*	21,39±4,12** &
Резистин, мкг/мл	8,13±0,32	11,34±1,32	11,13±0,91	10,51±1,26	10,85±1,11
Адипонектин, нг/мл	11,35±0,23	13,11±1,48	15,06±1,81**	12,58±1,32	13,43±1,12&

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1 и 2 групп на 12-е сутки; \*\* – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

ед.) = (ОХС–ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. Содержание С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) изучали с помощью иммуноферментного анализа. Для оценки состояния углеводного обмена и диагностики ИР определяли концентрацию глюкозы, инсулина, С-пептида в сыворотке крови, а также использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment – НОМА) с расчетом индекса НОМА-IR в 1-е и 12-е сутки ИМ, согласно которой значения индекса НОМА более 2,77 соответствуют ИР. Протромботический потенциал исследовали, определяя ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1); адипокиновый статус – по динамике лептина, резистина, адипонектина в сыворотке крови с использованием стандартных тест-систем.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов статистики: критерия Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых выборок, а также корреляционного анализа Спирмена. Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки.

**Результаты**

На 1-е сутки развития ИМ у пациентов обеих групп выявлены изменения параметров липидтранспортной функции крови, характеризующиеся более высокими, по сравнению со здоровыми лицами, концентрациями ОХС, ХС-ЛПНП, Апо-В, отношения апо-В/апо-А1, ТАГ, снижение содержания ХС

ЛПВП и Апо-А. Индекс атерогенности повышался в среднем в 2–3 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц (табл. 2). На фоне терапии аторвастатином в раннем госпитальном периоде установлены как общие закономерности влияния препарата на исследуемые параметры, так и дозозависимые особенности его действия. Выраженный гипохолестеринемический эффект аторвастатина проявлялся в дозе 40 мг/сутки (табл. 2). При этом наблюдалось статистически значимое понижение исходно высокого уровня холестерина и его атерогенных фракций на 12-е сутки лечения с уменьшением индекса атерогенности на 36,0% относительно 1-х суток. Следует отметить, что и при назначении статина в малой дозе проявлялся гипохолестеринемический эффект, но менее выраженный. Так, при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки на 12-е сутки лечения наблюдалось снижение концентрации общего холестерина на 10,0%, увеличение концентрации антиатерогенных АпоА в 1,2 раза и снижение ИА на 26,0% относительно 1-х суток госпитализации.

Среди показателей липидного обмена наиболее выраженные изменения выявлены при исследовании содержания СЖК (табл. 2). На 1-е сутки ИМ концентрация СЖК у пациентов обеих групп превышала показатели здоровых доноров более чем в 9 раз. За время госпитального периода в обеих группах наблюдалось снижение содержания СЖК, наиболее выраженное на фоне приема аторвастатина в дозе

Таблица 3

Динамика маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,2	6,37±0,35*	5,48±0,32**	6,51±1,01*	5,60±0,40** &
Инсулин, мМЕ/мл	12,6±0,6	12,55±2,85	10,81±2,13	12,61±4,4	7,04±1,78** &
С-пептид, нг/мл	1,2±0,1	1,78±0,35*	1,11±0,15**	1,52±0,33*	0,86±0,16** &
НОМА-IR	2,56±0,06	3,28±1,13*	2,71±0,49**	3,17±0,44	1,80±0,46** &

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1- и 2- групп на 12-е сутки; \*\* – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

40 мг/сут: концентрация СЖК снижалась на 83,3% относительно исходных значений и была выше контроля в 1,6 раза. При приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки содержание СЖК уменьшалось на 72,4% относительно 1-х суток, но превышало в 2,6 раза показатели здоровых лиц.

В отличие от липидного профиля при исследовании адипокинового статуса выявлены особенности, характерные для малой дозы статина (табл. 2). На момент поступления в стационар у пациентов отмечено повышение лептина более чем в 3 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы. При использовании аторвастатина в дозе 20 мг/сут на 12-е сутки лечения содержание лептина снизилось на 40,3%, в то время как на фоне приема препарата в дозе 40 мг/сут – всего на 15,0% относительно 1-х суток. По сравнению с контролем содержание лептина оставалось на 36,0% выше у пациентов, принимающих статины в дозе 40 мг/сутки, по сравнению с низкой дозой препарата. В отношении адипонектина эффект аторвастатина проявлялся только в дозе 20 мг/сутки, концентрация адипонектина статистически значимо возрастала ( $p < 0,05$ ). В случае применения аторвастатина в дозе 40 мг/сутки аналогичного эффекта обнаружено не было. Для оценки дисбаланса в системе адипокинов определяли индекс адипонектин/лептин, который в острый период ИМ составил в среднем 0,5 в обеих группах пациентов, что было в 1,5 раза меньше показателя контроля. Под влиянием проводимой терапии в группе пациентов, получавших аторвастатин в дозе 40 мг/сут, индекс адипонектин/лептин повысился до 0,63, а у пациентов, получавших 20 мг/сут – до 0,96 и составил 44,0% и 67,0% соответственно от значений группы здоровых лиц. Содержание резистина в острый период и под влиянием лечения существенно не изменялось ( $p > 0,05$ ).

В то время как гиполипидемический эффект статинов общепризнан и доказан [2], остается спорным вопрос о влиянии их на показатели углеводного обмена и формирование ИР [2, 6]. Установлено, что у пациентов с ИМ на 1-е сутки госпитализации увеличивалась концентрация глюкозы в 1,4–1,5 раза, повышалось содержание С-пептида в 1,3–1,5 раза,

возрастал интегральный показатель ИР – НОМА-IR в 1,2–1,3 раза относительно практически здоровых лиц (табл. 3). Прием аторвастатина в низкой дозе, 20 мг/сутки, сопровождался статистически значимым снижением на 12-е сутки концентрации глюкозы на 14,0%, С-пептида на 38,0%, уменьшением индекса НОМА-IR до контрольных значений. В дозе 40 мг/сут аторвастатин обладал большим эффектом: кроме снижения глюкозы на 12-е сутки терапии, уменьшалось содержание С-пептида на 44,0%, инсулина – на 44,0%, индекс НОМА-IR снижался на 43,0% по сравнению с острым периодом болезни. Следует отметить, что при приеме аторвастатина в дозе 40 мг/сут концентрация инсулина, С-пептида, индекс НОМА-IR значительно снизились относительно контрольных значений, что рассматривается как неблагоприятное воздействие аторвастатина на углеводный обмен.

Ведущим патогенетическим звеном в развитии ИМ является неспецифическое воспаление, ключевыми маркерами которого служат СРБ и ИЛ-6. В данном исследовании на 1-е сутки ИМ отмечалось повышение СРБ более чем в 20 раз и ИЛ-6 в среднем – в 5–6 раз по сравнению с показателями лиц контрольной группы. На фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут наблюдалось снижение СРБ на 63,4%, а на фоне терапии в дозе 20 мг/сут – всего на 23% (табл. 4). В то же время в отношении ИЛ-6 не было обнаружено статистически значимого дозозависимого эффекта аторвастатина. Так, в 1 группе на фоне лечения уровень ИЛ-6 снизился на 49,2%, а во 2 группе – на 44,3%. Тем не менее, в обеих группах после лечения концентрация маркеров воспаления оставалась значимо высокой в сравнении с показателями лиц контрольной группы.

Оценка ключевого маркера тромбогенеза – ингибитора активатора плазминогена – выявила, что в 1-е сутки содержание ИАП-1 при ИМ возросло в среднем в 4 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы (табл. 4). Статины уже в госпитальный период проявили благоприятный эффект, способствуя уменьшению протромботического потенциала, однако дозозависимость была невыраженной: на 12-е сутки применения аторвастатина

Таблица 4

**Концентрация С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена 1 типа у пациентов с инфарктом миокарда на 1-е и 12-е сутки госпитализации**

Параметр	Контроль	1-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (20 мг/сут)		2-я группа пациентов с ИМ аторвастатин (40 мг/сут)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
СРБ, мг/л	1,15±0,012	28,44±7,66*	21,88±5,13**	25,54±5,97*	9,36±2,07** &
ИЛ-6, пг/мл	3,90±0,06	23,06±2,78*	11,71±0,81**	21,78±3,01*	12,14±1,22**
ИАП 1, нг/мл	35,25±3,12	125,87±12,92*	81,44±14,17**	136,29±19,74*	80,34±22,12**

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля; & – статистически значимые различия показателей 1 и 2 групп на 12-е сутки; \*\* – статистически значимые различия показателей внутри группы на 1-е и 12-е сутки.

выявлено снижение уровня ИАП-1 на 35,3% и 41,1% в 1 и во 2 группах соответственно.

**Обсуждение**

Статины широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ [6, 7]. Ингибируя активность ключевого фермента синтеза холестерина – ГМГ-редуктазу, статины нормализуют уровень липидтранспортных форм холестерина, предупреждают прогрессирование атеросклероза и развитие его клинических осложнений [7].

При длительном приеме статинов доказано наличие у них дозозависимого влияния на показатели липидного спектра. Так, результаты мета-анализа клинических исследований убедительно продемонстрировали гиполипидемическую эффективность статинов в отношении ХС-ЛПНП, прямо пропорционально зависящую от дозы препарата, в течение одного года наблюдения [8]. В то же время установлено, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически значимо уменьшает риск смертности и сердечно-сосудистых катастроф на протяжении двух и более лет. При этом степень снижения ХС-ЛПНП не оказывает существенного влияния на эти результаты, что предполагает наличие у статинов других, плейотропных эффектов и/или зависимость их действия от используемой дозы [2].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о раннем, на 12-е сутки после начала приема препарата, дозозависимом, гиполипидемическом эффекте аторвастатина, максимально выраженном для дозы 40 мг/сутки, что согласуется с данными литературы. Так в исследованиях Покровской Е. В. (2003) показано, что назначение аторвастатина пациентам с ИМ в ранние сроки заболевания сопровождалось снижением содержания общего ХС и ХС-ЛПНП, причем у принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сутки снижение оказалось достоверно большим, чем у принимавших тот же препарат в дозе 10 мг/сутки (p<0,05). Авторы расценивают быстроту наступления эффекта

как позитивное воздействие с позиции обострения повторной ишемической атаки [9]. Следует отметить, что, по нашим результатам, гиполипидемическая активность проявлялась и при назначении аторвастатина в низкой дозировке – 20 мг/сутки и характеризовалась не только уменьшением уровня ХС, но и индекса атерогенности, что служит отражением восстановления липидного статуса у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде.

Особенно эффективно аторвастатин проявляет себя по отношению к уровню СЖК. На фоне резкого возрастания СЖК в острый период заболевания, лечение с аторвастатином в дозе 20 мг и, особенно, 40 мг/сутки приводило к снижению концентрации СЖК. Одним из возможных механизмов подобного эффекта аторвастатина может быть активация под действием препарата ядерных рецепторов пролиферации – пероксисом, восстанавливающих метаболические процессы в миокарде с участием СЖК [7]. Можно также предположить, что снижение уровня СЖК под влиянием статинов связано с уменьшением синтеза в печени СЖК и ТАГ и секреции их в кровоток [7]. Согласно данным экспериментальных исследований, у мышей с индуцированным фруктозой метаболическим синдромом добавление в рацион аторвастатина вызывало снижение концентрации СЖК и ТАГ [7]. Авторы считают, что аторвастатин блокирует экспрессию ядерных белков ChREBP, ответственных за синтез СЖК из углеводов.

По современным представлениям, СЖК играют ключевую роль в нарушении чувствительности периферических тканей к инсулину, формировании ИР и, таким образом, могут выступать одними из факторов развития сахарного диабета [1]. Поэтому наблюдаемый нами эффект снижения уровня СЖК можно рассматривать как протективный по отношению к развитию ИР у пациентов с ИМ. В то же время в современной литературе отсутствует однозначное мнение о влиянии статинов, в том числе, аторвастатина на развитие ИР. Некоторые авторы полагают, что терапия аторвастатином сопровождается дозоза-

висимым повышением ИР [10]. Другие исследователи такого мнения не разделяют и считают аторвастатин безопасным, в отношении развития ИР, препаратом. Согласно данным Chu С. Н. (2008) аторвастатин в дозах 10 и 80 мг/сутки не влияет на чувствительность к инсулину, уровни адипонектина и лептина у пациентов с СД 2 типа с гиперлипидемией в течение 12 недель лечения [11]. Противоречивость данных литературы, вероятно, связана с использованием разных доз препарата и сроками наблюдений.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что благоприятное влияние аторвастатина на ИР обеспечивается дозой 20 мг/сутки. Для этой дозы препарата характерна нормализация индекса НОМА-IR, умеренное снижение содержания глюкозы и уровня С-пептида до контрольных значений. Подобный факт, очевидно, служит отражением снижения ИР, восстановления чувствительности к инсулину периферических тканей. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих положительное влияние статинов на чувствительность периферических тканей к инсулину и метаболизм углеводов [10]. В то же время при назначении статина 40 мг/сутки наблюдалось более выраженное снижение показателей, отражающих функцию поджелудочной железы (инсулина и С-пептида), а через них и состояние углеводного обмена, не только по сравнению с таковыми значениями группы пациентов, принимавших меньшую дозу статина, но и показателями даже здоровых доноров. Данный феномен свидетельствует о возможной репрессии синтеза инсулина, снижении секреции поджелудочной железой С-пептида у пациентов с ИМ, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Согласно экспериментальным данным, аторвастатин блокирует синтез убихинона (CoQ10) – эссенциального фактора, обеспечивающего электронный транспорт в митохондриях, что может приводить к снижению интенсивности тканевого дыхания и сопряженного с ним синтеза АТФ в панкреатических клетках и, следовательно, к задержке секреции С-пептида и инсулина [10], что вряд ли можно отнести к положительным эффектам, особенно в условиях длительного приема препарата.

Адипокины, как известно, играют важную роль как в регуляции чувствительности к инсулину, так и в поддержании гомеостаза глюкозы и метаболизма липидов [12]. Исследуется так же роль адипокинов в атерогенезе. Данные по влиянию аторвастатина на уровень адипокинов противоречивы: сообщается как об отсутствии влияния препарата, так и об увеличении/снижении уровня какого-либо адипокина [11, 13]. Особенностью действия аторвастатина, как показали результаты нашего исследования, является способность в дозе 20 мг/сут наиболее значимо модули-

ровать уровень адипокинов, обладающих важными регуляторными эффектами по отношению к липидному и углеводному метаболизму. Принимая во внимание полученный результат, можно констатировать, что для восстановления адипокинового статуса не требуется высоких доз статина, положительный эффект проявляется уже в дозе 20 мг/сут. Более того, при увеличении дозировки до 40 мг/сут уровень лептина оставался повышенным, что в совокупности со снижением концентрации инсулина может приводить к гиперлептинемии, дисрегуляции метаболизма и углублению ишемических повреждений миокарда, что, очевидно, служит плохим прогностическим признаком.

В последние годы наибольшее подтверждение получает гипотеза о важности воспаления в развитии ИМ и его осложнений. Предполагается, что статины путем активации PPAR $\alpha$ -рецепторов приводят к снижению активности ядерного фактора и транскрипции NF- $\kappa$ B, регулирующего экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа [14]. Обнаружены определенные различия влияния препарата в изучаемых дозах на провоспалительные маркеры, значительно возрастающие в острый период ИМ: содержание в плазме СРБ также в большей степени снижалось в группе пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/сут. В то же время в отношении ИЛ-6 не обнаружено дозозависимого эффекта статина: в обеих группах на фоне лечения наблюдалось в одинаковой степени снижение концентрации цитокина, которое, однако, не достигало уровня такового у здоровых лиц, что, в совокупности со снижением секреции инсулина, может способствовать дебюту латентных форм ИР у пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Известно, что ИЛ-6 способен индуцировать ИР и усиливать продукцию медиаторов дисфункции эндотелия – артериол и капилляров – с вовлечением провоспалительных серин/треонин стресс-киназ, белков-супрессоров сигнализации цитокинов и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как физиологически негативные регуляторы инсулина [15].

Хорошо известно, что протромботический статус у пациентов с ИМ повышен. Статины, по данным литературы, обладают антикоагулянтным действием, механизм которого сложен. Статины снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, угнетают продукцию тромбосана и уменьшают концентрацию 1-го тканевого активатора плазминогена у пациентов с ИБС [2]. Вместе с тем, результаты нашего исследования свидетельствуют об отсутствии дозозависимого эффекта аторваста-

тина на содержание ИАП-1. Несмотря на то, что аторвастатин и снижает концентрацию ИАП-1, в раннем госпитальном периоде все же сохраняется существенно высокий уровень протромботической активности, благодаря повышенному содержанию ИАП-1, который, возможно, также вовлекается в развитие ИР в постгоспитальном периоде на фоне приема аторвастатина — особенно в высоких дозах.

Таким образом, плейотропные дозозависимые эффекты аторвастатина проявляются уже в раннем госпитальном периоде: в дозе 40 мг/сут более выражено его влияние на восстановление у больных ИМ

показателей липидного статуса, в то время как коррекция ИР более эффективна в дозе 20 мг/сутки, и в меньшей степени зависит от дозы влияние препарата на маркеры воспаления и тромбогенеза. Положительным эффектом аторвастатина в малой дозе (20 мг/сут) является нормализация адипокинового статуса, что можно расценивать как благоприятный прогностический признак. Выбор дозы аторвастатина, его использование в госпитальном и последующих периодах должны обязательно учитывать характер изменений биохимических маркеров ИР и адипокинового статуса у пациентов с ИМ.

## Литература

- Campbell I.W. The role of metformin and pioglitazone in early combination treatment of type 2 diabetes mellitus. *Brit. J. of Diabetes & Vasc. Dis.*, 2006; 6:207–15.
- Drapkina O. M., Kostyukovich M. V. Statin use and risk of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, 2012; 2:77–82. Russian (Драпкина О. М., Костюкович М. В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2012; 2: 77–82).
- Rodriguez-Calvo A. R., Barroso E., Serrano L. et al. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activatin protein kinase. *Hepatology*, 2009; 49 (1):106–15.
- Hulten E., Jackson J. L., Douglas K. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. *Arch Intern Med.*, 2006; 166:1814–21.
- Muhlestein J. B., Anderson J. L., Horne B. D. et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol.*, 2004; 94 (9):1107–12.
- Aleksandrov A. A., Yadrinhinskaya M. N., Kukharensko S. S., Shatskaya O. A. et al. Statins and diabetes mellitus: price of collaboration. *Diabetes Mellitus*, 2012; 2:70–6. Russian (Александров А. А., Ядрихинская М. Н., Кухаренко С. С. и др. Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества. *Сахарный диабет*, 2012; 2:70–6).
- Rizzo M., Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM*, 2006; 99:1–14.
- Jones P.H., Davidson M. H., Stein E.A. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.*, 2003; 92:152–60.
- Pokrovskaya E. V., Gratsiansky N. A., Averkov O. V. et al. Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Early Use of Pravastatin or Atorvastatin is Associated With Divergent Changes of Parameters of Hemostasis. *Kardiologiya*, 2003; 43, 6: 4–13. Russian (Покровская Е. В., Грацианский Н. А., Аверков О. В. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. *Кардиология*, 2003; 43:4–13).
- Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *JACC*, 2010; 55:134–9.
- Chu C. H., Lee J. K., Lam H. C. et al. Atorvastatin does not affect insulin sensitivity and the adiponectin or leptin levels in hyperlipidemic type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2008; 31:42–7.
- Christos S. M., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2011; 301:567–84.
- Li S., Shin H. J., Ding E. L. et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009; 302:179–88.
- Libby P., Aikawa M. Mechanism of plaque stabilization with statins. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 20:4–8.
- Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.*, 2009; 340:1376–81.

## Dose-dependent effects of atorvastatin in the hospitalisation period of myocardial infarction

Barbarash O. L.<sup>1, 2</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Akbasheva O. E.<sup>3</sup>, Fedorova T. S.<sup>3</sup>, Silonova A. A.<sup>2</sup>, Palicheva E. I.<sup>1, 2</sup>, Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1, 2</sup>, Kashtalov V. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To compare the dynamic effects of atorvastatin doses 20 mg and 40 mg on lipid profile, insulin resistance markers, adipokines, prothrombotic, and proinflammatory status in myocardial infarction (MI) patients during the hospitalisation period.

**Material and methods.** The study included 42 patients with ST segment elevation MI. Group 1 (n=21) received atorvastatin in the dose of 40 mg/day; Group 2 (n=21) was administered atorvastatin in the dose of 20 mg/day. At Day 1 and Day 12 after admission, the parameters of lipid profile (total cholesterol and its fractions, atherogenic index, free fatty acids, and triglycerides), carbohydrate metabolism (glucose, insulin, and C-peptide), insulin resistance (HOMA index), proinflammatory status (C-reactive protein and interleukin-6), prothrombotic status (plasminogen activator inhibitor-1), and adipokines (leptin, resistin, and adiponectin) were measured.

**Results.** Dose-dependent effects of atorvastatin were already demonstrated in the early hospitalisation period: the 40 mg dose was more effective in terms of lipid profile improvement, while the 20 mg dose was more effective for insulin resistance correction.

The increase in atorvastatin dose up to 40 mg was associated with a reduction in pancreatic insulin-producing function. The effects on inflammation and thrombogenesis markers were less dose-dependent. A lower dose of atorvastatin (20 mg) normalised adipokine levels (increased leptin concentration and increased protective effects of resistin), which could be regarded as a beneficial prognostic factor.

**Conclusion.** The selection of atorvastatin dose in MI patients should take into account the adipokine status and the dynamics of biochemical markers of insulin resistance.

**Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 85-92**

**Key words:** myocardial infarction, atorvastatin, lipids, insulin resistance, adipokines.

<sup>1</sup>Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; <sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.