

Изучение липидных и плейотропных эффектов розувастатина у больных острым инфарктом миокарда

Н.А. Джаиани, Е.В. Ильина, А.Г. Кочетов, С.Н. Терещенко

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации. Москва, Россия

Lipid-lowering and pleiotropic effects of rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction

N.A. Dzhaiani, E.V. Ilyina, A.G. Kochetov, S.N. Tereshchenko

Moscow State Medico-Stomatological University, Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить липидные и плейотропные эффекты розувастатина у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. Включены 47 больных Q-ОИМ в первые 24 ч: 25 (53,2%) мужчин и 22 (46,8%) женщины, средний возраст – $60 \pm 1,9$ лет. Пациенты разделены на две группы: I (n=26) получала розувастатин (Р) 10 мг/сут. с первых суток ОИМ дополнительно к стандартной терапии, а во II группе (n=21) лечение проводили без статинов. Период наблюдения составил 10 месяцев (мес.). На 21 сут и 10 мес. больным выполняли велоэргометрию (ВЭМ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). На 1, 21 сут и 10 мес. определяли липидный спектр, уровень маркеров воспаления: С-реактивный белок (СРБ), макрофагальный белок воспаления, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), мозговой натрийуретический пептид (МНП).

Результаты. В I группе частота развития постинфарктной стенокардии была ниже, чем во II (61,5% vs 76,2%) ($p > 0,05$). По частоте развития нарушений ритма группы не отличались. Рецидивы ИМ в I группе отсутствовали, во II – имели место в 2 случаях. Прогрессирование сердечной недостаточности наблюдалось в 3,9% случаев в I группе и 9,5% во II ($p > 0,05$). В I группе умерли 3 больных; во II – 4. ФВ в I группе увеличилась на 10,3%, во II – снизилась на 5,5% ($p = 0,05$). В I группе в отличие от II отмечен хороший гиполипидемический эффект Р. Аналогичная динамика сохраняется к 10 мес. наблюдения: СРБ в I группе снижался на 45% от исходного на 21 сут ($p < 0,001$), к 10 мес. – на 37,0% ($p < 0,001$) от исходного, во II группе – на 20,7% ($p > 0,05$) и 22,6% ($p > 0,05$), соответственно. ФНО- α в I группе в отличие от II снижался достоверно. При анализе динамики уровня МНП между группами каких-либо различий не отмечалось.

Заключение. Раннее применение Р при лечении ОИМ благоприятно влияет на течение постинфарктного периода, повышая толерантность к физической нагрузке, ведет к отсрочке повторных ишемических событий и летального исхода. Р помимо эффективного гиполипидемического действия снижает концентрации маркеров воспаления: СРБ, ФНО- α .

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, розувастатин, гиполипидемические свойства, плейотропные эффекты

Aim. To study lipid-lowering and pleiotropic effects of rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction (MI).

Materials and methods. The study included 47 patients in the first 24 hours of Q-wave MI: 25 (53,2%) men and 22 (46,8%) women; mean age $60 \pm 1,9$ years. Group I (n=26) additionally received rosuvastatin (R), 10 mg/d in the first 24 hours of MI, Group II (n=21) received standard therapy only, but no statins. Follow-up period lasted for 10 months. After 21 days and 10 months, all patients underwent veloergometry (VEM) and echocardiography (EchoCG). At Days 1 and 21 and 10 months later, lipid profile and levels of inflammatory markers (C-reactive protein, CRP, macrophage inflammatory protein, interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF) alpha, and brain natriuretic peptide (BNP) were assessed.

Results. In Group I, post-MI angina attacks were less frequent than in Group II (61,5% vs. 76,2%, $p>0,05$). Both groups were similar in terms of cardiac arrhythmia incidence. No recurrent MIs were registered in Group I, with 2 events in Group II. Heart failure progression took place in 3,9% and 9,5% ($p>0,05$), respectively. Three and 4 deaths were registered in Groups I and II, respectively. Ejection fraction increased by 10,3% in Group I, reducing by 5,5% in Group II ($p=0,05$). In contrast to Group II, substantial lipid-lowering effect was observed in Group I. Positive dynamics persisted by the end of the follow-up period. In Group I, CRP level reduced by 45% at day 21 ($p<0,001$) and by 37,0% ($p<0,001$) 10 months later, comparing to the baseline level; in Group II, these figures were, respectively, 20,7% ($p>0,05$) and 22,6% ($p>0,05$). TNF-alpha level significantly decreased in Group I, but not in Group II. BNP dynamics was similar in both groups.

Conclusion. Early R administration in acute MI improved post-MI clinical course, increased physical stress tolerability, reduced the incidence of recurrent MI and death. In addition to its lipid-lowering effects, R decreased inflammatory marker levels (CRP, TNF-alpha).

Key words: Acute myocardial infarction, rosuvastatin, lipid-lowering effects, pleiotropic effects.

В последние годы особое внимание уделяется вопросу применения статинов при остром коронарном синдроме (ОКС) и инфаркте миокарда (ИМ), особенно их назначению в ранние сроки. Данные различных исследований: L-CAD (Lipid-Coronary Artery Disease) [1], RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) [2], MIRACL Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [3], PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) [4,5], свидетельствуют о несомненной клинической эффективности раннего назначения статинов. Предпосылками для такого прицельного изучения послужили выявленные плеiotропные свойства статинов, а именно, их влияние на клетки сосудов (гладкомышечные клетки и эндотелиоциты), циркулирующие клетки (лейкоциты, тромбоциты), участвующие в патогенезе атеротромбоза. Доказано антипролиферативное влияние на гладкие мышцы сосудов [6], улучшение реологических свойств крови: снижение тромбообразования за счет уменьшения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа [7]. Влияя на сосудистую стенку, статины индуцируют процессы, способствующие активному синтезу оксида азота (NO), тем самым улучшают функцию эндотелия [81–0]. Известны данные об участии NO в противовоспалительном каскаде [11], что также служит предпосылкой для применения статинов. Таким образом, обладая рядом плеiotропных эффектов: угнетение процессов фиброза и гипертрофии миокарда, усиление его перфузии и ангиогенеза, статины воздействуют непосредственно на патогенетические механизмы острого инфаркта миокарда (ОИМ). Эффективность статинов в острой стадии ИМ во многом обусловлена их противовоспалительными свойствами. Интенсивность воспалительной реакции модулирует клинический исход, и высокая концентрация воспалительных маркеров может иметь самостоятельное прогностическое значение [12], особенно при ОИМ [131–9].

В настоящее время по результатам много-

одним из наиболее эффективных статинов является розувастатин, обладающий рядом фармакологических преимуществ. Это делает его препаратом выбора в своем классе. В сравнительных исследованиях: Rosuvastatin vs Pravastatin and Simvastatin, 2002; Rosuvastatin vs Atorvastatin, 2002; Rosuvastatin vs Atorvastatin in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, 2003; STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), 2003 [20]; MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), 2004 [21], по оценке влияния статинов на липидный спектр отмечена большая гиполипидемическая эффективность розувастатина.

В доступной литературе отсутствуют работы о возможности раннего применения розувастатина у больных ОИМ и его влиянии на ближайший и отдаленный прогнозы у этой группы пациентов. В связи с этим, представляется перспективным изучение клинического течения заболевания, динамики воспалительных маркеров у больных ОИМ на фоне раннего применения розувастатина, а также оценка влияния такой терапии на ближайший и отдаленный прогнозы в постинфарктном периоде.

Целью исследования явилось изучение липидных и плеiotропных эффектов розувастатина у больных ОИМ.

Материал и методы

В исследование были включены 47 больных: 25 (53,2%) мужчин и 22 (46,8%) женщины, средний возраст которых составил $60\pm 1,9$ лет. Критериями включения являлись: ОИМ с зубцом Q в первые 24 часа после начала клинической симптоматики, диагностированный на основании данных клинической картины заболевания, динамики электрокардиограммы (ЭКГ) и активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК). Критериями исключения в ходе исследования служили заболевания печени в активной фазе, выраженные нарушения функции почек, мышечные симптомы (миопатия/рабдомиолиз), сопровождаемые стойким повышением КФК (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), предшествующий прием

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Клинические данные	ОГ n (%)	ГК n (%)	p
Пол:			
Мужчины	14 (53,8)	11 (52,4)	нд
Женщины	12 (46,2)	10 (47,6)	нд
Возраст, лет:	59,08±2,44	61,22±2,53	нд
Локализация ИМ:			
— передний	15 (57,7)	12 (57,1)	нд
— задний	11 (42,3)	9 (42,9)	нд
ИМ:			
— первичный	21 (80,8)	15 (71,4)	нд
— повторный	5 (19,2)	6 (28,6)	нд
АГ	21 (80,8)	16 (76,2)	нд
СД-2	12 (46,2)	8 (38,1)	нд
Стенокардия в анамнезе	16 (61,5)	14 (66,7)	нд
ИМТ	27,3 кг/м ²	28,6 кг/м ²	нд
Лечение ОИМ:			
Тромболитис	15 (57,7)	14 (66,7)	нд
β-адреноблокаторы	25 (96,2)	20 (95,2)	нд
Аспирин	26 (100)	21 (100)	нд
Нитраты, в/в	26 (100)	21 (100)	нд
ИАПФ	23 (88,5)	21 (100)	нд
Диуретики	25 (96,2)	20 (95,2)	нд

Примечание: СД-2 — сахарный диабет 2 типа; АГ — артериальная гипертензия.

статинов и других липид-снижающих препаратов, онкологические заболевания, заболевания соединительной ткани, клинические и лабораторные признаки наличия воспаления, гипотиреоз.

Пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы: I основная группа (ОГ) (n=26) получала розувастатин 10 мг/сут. (Крестор, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) с первых сут ИМ дополнительно к стандартной схеме терапии, а во II группе контроля (ГК) (n=21) лечение проводили по традиционной схеме без применения статинов.

Исходно группы были однородны и сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (таблица 1).

Между группами не выявлено различий по анамнезу: наличию факторов риска (ФР), перенесенному ранее ИМ, клиническим особенностям ОИМ, особенностям фармакотерапии.

Розувастатин назначали в первые сутки ОИМ. Начальная доза составляла 10 мг/сут. В дальнейшем при необходимости — недостижении целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП), доза увеличивалась.

Период наблюдения составил 10 месяцев (мес.), включая госпитальный этап, длительность которого в среднем составила 21 сут. За время наблюдения всем больным проводилась клиническая оценка состояния, в т.ч. исследовалась динамика функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), начиная с 7-го дня госпитализации, оценка нежелательных явлений, выполнялось лабораторное обследование, при котором определялись следующие показатели:

— плазменный уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) (Nt-proBNP) определялся иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы

“BIOMEDICA” (Австрия) на 1, 4, 7, 21 сут ОИМ и через 10 мес. Нормы: Nt-proBNP — 50,3–61,4 фмоль/мл.

— факторы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-6 (ИЛ-6), макрофагальный белок воспаления (МБВ-1α), фибриноген. Определение проводили на 1, 21 сут ОИМ и через 10 мес. Использовались реактивы производства компании “Технология-Стандарт” (Россия). Нормы: СРБ — 4,2–7,4 мг/л; ФНОα — 5,5–9,9 пг/мл; МБВ-1α — 23,5–32,9 пг/мл; фибриноген — 200–350 мг/дл; ИЛ-6 — 1,1–3,7 пг/мл.

— липидный профиль (ЛП): ЛНП, липопротеины высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС). Биохимический анализ крови проводили на 1, 21 сутки ОИМ и через 10 мес. Исследовали креатинин, мочевины, трансаминазы — аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), которые контролировались в течение госпитального периода для оценки функционального состояния печени, почек, учитывая возможные побочные эффекты статинов (биохимический анализатор “KONE-OPTIMA”). Нормы: ЛНП — 2,6–3,3 ммоль/л; ЛВП — 0,9–1,8 ммоль/л; ОХС — 0–5,2 ммоль/л; ТГ — 0–1,7 ммоль/л.

— общий анализ крови: гемоглобин, моноциты, лейкоциты, нейтрофилы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эритроциты. Исследование проводили на 1, 4, 7, 21 сут ОИМ и через 10 мес.

На 14-й день наблюдения и через 10 мес. больным выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу в В- и М-режимах с анализом фракции выброса (ФВ), конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечного систолического размера (КСР) ЛЖ (Эхо-кардиограф “LOGIC 400”).

На 21 сут наблюдения и через 10 мес. больным назначали велоэргометрию (ВЭМ) с исследованием ишемических

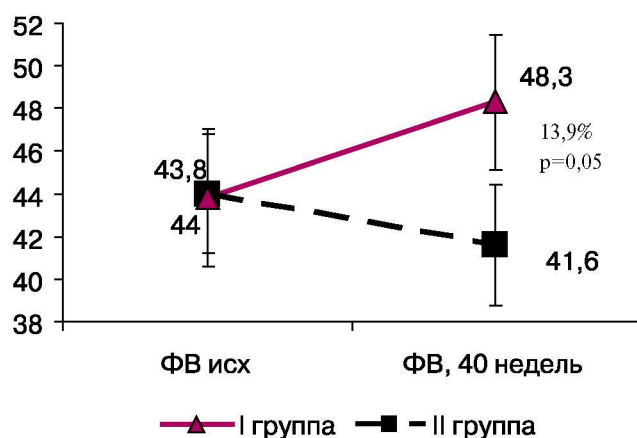


Рис. 1 Динамика ФВ ЛЖ у больных ОИМ за 10 мес. наблюдения в зависимости от приема розувастатина.

эпизодов и других параметров по стандартным критериям (велоэргометр "SCHILLER").

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим показателям: клиническое течение ИМ на фоне лечения; влияние на частоту возникновения конечных точек: коронарных событий, в т.ч. повторного ИМ (ПИМ), прогрессирования стенокардии, летальности, в т.ч. госпитальной; а также динамики параметров ЭхоКГ, эпизодов ишемии по данным ВЭМ теста. Изучалась динамика уровней маркеров воспаления, липидов, МНП.

При статистической обработке материала использовали пакет прикладных программ Excel 7.0 и SPSS 11.0. Методы статистики применялись в зависимости от типа показателя. Качественные (бинарные, упорядочные, неупорядочные), количественные (дискретные, непрерывные) величины с ненормальным распределением — с эксцессом и асимметрией, более чем в 2 раза превышающими среднеквадратичное отклонение, с критерием Колмогорова-Смирнова $> 0,05$ и смешанные показатели анализировались методами непараметрической статистики. Методы параметрической статистики использовались при анализе показателей, удовлетворяющих условиям нормального распределения. При нормальном распределении сравниваемых выборок для получения величины достоверности различия использовали критерий Стьюдента. В непараметрическом анализе для сравнения выборок — знаковый и ранговый

критерий Вилкоксона. Различия принимались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В работе проведен сравнительный анализ 2 групп больных ОИМ: ОГ — с применением розувастатина и ГК — без розувастатина.

За время наблюдения не отмечено серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата. Случаев отказа от лечения не было.

В ОГ частота развития постинфарктной стенокардии была ниже, чем во ГК — 61,5% vs 76,2%, но различия не были достоверны (нд) ($p > 0,05$). В то же время следует отметить, что по данным ВЭМ, выполненной к концу периода наблюдения, в группе Крестора отсутствовала депрессия сегмента ST, тогда как в ГК она отмечена у 3 пациентов ($p = 0,046$).

Рецидивов ИМ в ОГ не отмечалось, в ГК рецидивы наблюдались в 2 случаях ($p > 0,05$). ПИМ зафиксирован в ОГ дважды ($p > 0,05$).

По частоте регистрации нарушений ритма: пароксизмы мерцания предсердий, единичные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, группы не отличались: 30,8% в ОГ, 28,6% — в ГК.

Прогрессирование СН наблюдалось в 3,9% случаев в ОГ и 9,5% в ГК. При этом снижение относительного риска прогрессирования СН составило 59,62% — 0,458–0,734, доверительный интервал (ДИ) 95%. Следует подчеркнуть, что на каждом этапе обследования у больных по частоте распространения тех или иных ФК ХСН (NYHA) по группам, различия отсутствовали.

В ОГ имели место 3 летальных исхода: на 77, 100 и 120 сут от момента включения. Среди них причина одного случая — ПИМ, причина 2 других — внезапная смерть (ВС), связанная с фибрилляцией желудочков. В ГК зафиксированы 4 смерти. Следует отметить, что все они зарегистрированы на стационарном этапе наблюдения. Причина одной смерти — рецидив ОИМ, остальные три летальных исхода связаны с разрывом сердца. Таким образом, обращает внимание раннее

Таблица 2

Динамика активности печеночных ферментов на фоне терапии розувастатином у больных ОИМ

	1 сут	21 сут	10 мес.
	M±SD; Ед/л	M±SD; Ед/л	M±SD; Ед/л
	I группа (n=26)	I группа (n=26)	I группа (n=23)
	II группа (n=21)	II группа (n=17)	II группа (n=17)
АСТ			
I группа	33,2±12,5	26,4±12,9; -20,5%	24,8±16,8; -25,3%
II группа	29,1±11,2	22,5±10,3; -22,7%	19,7±17,1; -32,3%
Δ% I/II гр.	-12,3%	-14,8%	-20,6%
АЛТ			
I группа	18,8±11,1	20,17±9,7; +7,3%	17,4±10,4; -7,4%
II группа	14,9±8,5	17,6±9,9; +18,9%	20,8±11,3; +40,5%
Δ% I/II гр.	-21,3%	-12,7%	+19,5%

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза; Δ — изменение показателя.

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления
на фоне терапии розувастатином у больных ОИМ

	1 сут.	на 21сут.	на 10 мес.	Δ 21 сут. / 10 мес.
	M±SD	M±SD	M±SD	
	I группа (n=26)	I группа (n=26)	I группа (n=23)	
	II группа (n=21)	II группа (n=17)	II группа (n=17)	
ЛНП, ммоль/л				нд
I группа	3,29±1,63	2,19±1,15** -33,4%	2,02±1,01** -38,6%	нд
II группа	3,10±0,74	3,40±1,28 +9,7%	2,97±0,99 -4,2%	
Δ% I/II гр.	-5,8% нд	+55,3% <0,01	+47,0% <0,01	
ЛВП, ммоль/л				нд
I группа	1,40±0,45	1,46±0,53 +4,3%	1,59±0,09* +13,6%	<0,05
II группа	1,47±0,72	1,09±0,41* -25,9%	1,45±0,55 -1,4%	
Δ% I/II гр.	+5,0% нд	-25,3% <0,05	-8,8% нд	
ТГ, ммоль/л				нд
I группа	2,39±1,06	1,7±1,1* -28,9%	1,52±1,28* -36,4%	нд
II группа	1,63±0,89	2,12±0,58* +30,1%	1,80±1,05 +10,4%	
Δ% I/II гр.	-31,8% <0,01	+24,7% нд	+18,4% нд	
ХС, ммоль/л				нд
I группа	5,81±1,81	4,29±2,75* -26,2%	3,98±1,87*** -31,5%	нд
II группа	5,57±0,96	5,28±1,79 -5,2%	6,14±1,77 +10,2%	
Δ% I/II гр.	-4,1% нд	+23,1% нд	+54,3% <0,001	
ФНО, пг/мл				нд
I группа	11,06±1,91	6,40±2,35*** -42,1%	7,32±3,01*** -33,8%	нд
II группа	10,69±1,04	9,05±3,46 -15,3%	9,02±3,10* -15,6%	
Δ% I/II гр.	-3,3% нд	+41,4% <0,01	+23,2% нд	
СРБ, мг/л				нд
I группа	10,00±1,63	5,5±2,24*** -45,0%	6,3±2,83*** -37,0%	нд
II группа	10,21±1,54	8,10±4,54 -20,7%	7,90±4,7 -22,6%	
Δ% I/II гр.	+2,1% нд	+47,3% <0,05	+25,4% нд	
Фибриноген, мг/дл				<0,001
I группа	353,19±15,69	310,28±18,92*** -12,1%	278,67±22,06*** -21,1%	нд
II группа	318,00±13,56	304,93±25,15 -4,1%	309,10±21,85 -2,8%	
Δ% I/II гр.	-10,8% <0,001	-1,7% нд	+10,9% <0,001	

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 сравнение с 1 сутками; Δ – изменение показателя.

наступление смерти в ГК, хотя по частоте случаев смерти по группам различий не отмечалось.

Таким образом, розувастатин, назначенный в первые сутки ОИМ, оказывал позитивное влияния на течение постинфарктного периода, что проявлялось в отсутствии ишемических эпизодов по данным нагрузочных проб в отличие от ГК, а также в отсутствии случаев смерти в раннем постинфарктном периоде.

При анализе данных ЭхоКГ в динамике между группами в процессе наблюдения имели место различия в плане изменения систолической функции ЛЖ. Исходно показатели ФВ в группах достоверно не отличались. Анализ динамики показал повышение ФВ в ОГ на 10,3% (43,8±1,3 и 48,3±11,2, нд p>0,05), а в ГК – снижение на 5,5% (44,0±7,2 и 41,6±9,7 нд p>0,05) (рисунок 1).

Таким образом, на фоне применения розувастатина увеличивалась ФВ, в то время как в ГК ФВ понижалась.

Оценивая лабораторные показатели в группах, в первую очередь было отмечено, что на фоне терапии

розувастатином на каждом этапе наблюдения отсутствовало нарастание уровня печеночных трансаминаз: АЛТ и АСТ (таблица 2), а также содержания КФК, связанного с терапией исследуемым препаратом, что свидетельствует о безопасности применения розувастатина у больных ОИМ, начиная с первых суток.

Изучался гиполипидемический эффект розувастатина, а также его влияние на факторы воспаления. Данные представлены в таблице 3.

На фоне терапии розувастатином уже к 21 сут. снизились уровни ЛНП на 33,4%, ТГ – на 28,9%, ОХС – на 26,2%. Аналогичная динамика этих показателей сохраняется к 10 мес. наблюдения: снижение ЛНП от исходного на 38,6%, ТГ – на 36,4%, ОХС – на 31,5%. Отмечалось увеличение концентрации ЛВП к 10 мес. терапии на 13,6%. В ГК имело место некоторое увеличение содержания ТГ на каждом этапе наблюдения, ОХС к 10 мес., ЛНП к 21 сут. ЛВП незначительно снижались. Таким образом, полученные данные демонстрируют позитивное влияние розувастатина на ЛП. В отличие от больных, не при-

нимавших розувастатин, отмечена значимая динамика маркеров воспаления. СРБ в ОГ снижался на 45% от исходного на 21 сут. ($p=0,001$), к 10 мес. — на 37,0% ($p=0,001$) от исходного; в ГК — на 20,7% (нд) и 22,6% (нд), соответственно. ФНО α в ОГ в отличие от ГК снижался достоверно: на 21 сут. на 42,1% ($p=0,001$), к 10 мес. — на 33,8% от исходного уровня ($p=0,001$); в ГК снижение составило 15,3% (нд) и 15,6% ($p<0,05$) соответственно. Следует отметить, что исходно высокие концентрации СРБ коррелировали с наличием СД ($r=0,588$, $p=0,057$), повышенными показателями ФНО α ($r=0,579$, $p=0,062$) и низкой ФВ ЛЖ ($r=0,588$, $p=0,057$).

Из факторов воспаления также изучался МБВ-1 α . По единичным данным, этот маркер претерпевает изменения уже в первые часы ОИМ с тенденцией к росту по сравнению со здоровыми лицами [22]. Пиковые уровни МБВ-1 α достоверно коррелировали как с ФВ ЛЖ, так и с пиковым содержанием МВ-КФК. В другой работе у всех пациентов с ОИМ отмечена положительная корреляция между МБВ-1 α и ФВ ЛЖ и отрицательная между — МБВ-1 α и КДР ЛЖ [23]. Также выявляли достоверное расхождение уровня МБВ-1 α у пациентов с тромболитической терапией и (или) стентированием и пациентов без реканализации ($p<0,006$) [24]. В настоящей работе концентрация данного белка одинаково нарастала на первые сутки ОИМ в обеих группах, причем в 2,5–2,7 раза. Однако определенных различий в изменении МБВ-1 α между группами получено не было. Необходимо отметить, что повышенные уровни МБВ-1 α коррелировали с наличием постинфарктной стенокардии у обследованных пациентов ($r=0,458$, $p=0,048$). Интересным представляется дальнейшее изучение этого маркера.

Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения за больными четко прослеживалось наличие или возникновение воспалительных заболеваний, которые могли бы повлиять на уровень маркеров воспаления. Исходно при начале исследования такие пациенты исключались. В ходе работы ни у кого из участников воспалительные заболевания не зафиксированы.

В зависимости от применения розувастатина оценивалась динамика уровня фибриногена. В ОГ отмечена более выраженная динамика этого показателя: на 21 сут. снижение на 12,1% ($p<0,001$), к 10 мес. на 21,1% ($p<0,001$). В ГК значимой динамики не наблюдалось.

При анализе изменений в содержании МНП на фоне проводимой терапии между группами какие-либо различия отсутствовали.

Принимая во внимание результаты исследования, следует подчеркнуть, что статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполлипидемическим эффектом на липиды. По данным исследований со статинами, плеiotропное воздействие, не связанное со снижением липидов, играет существенную роль в формировании ранних и поз-

дних эффектов данных препаратов. Плеiotропные свойства обусловлены разными, не до конца еще изученными механизмами, но главные из них связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. Поскольку плеiotропные эффекты проявляются уже в ближайшие дни и недели от начала болезни, они играют далеко не последнюю роль в стабилизации, так называемых, нестабильных атероматозных бляшек. При этом статины уменьшают объем большого липидного ядра, состоящего из полужидких эфиров ХС за счет их резорбции; подавляют воспалительный процесс, обязательно сопутствующий нестабильной атероме, за счет снижения выделения активированными макрофагами цитокинов, медиаторов воспаления (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6); предохраняют фиброзную оболочку бляшки от разрушения металлопротеазами, продуцируемыми активированными макрофагами; подавляют склонность к тромбообразованию на локальном и системном уровнях. Тем самым статины способствуют стабилизации нестабильной атеромы в течение ближайших 6–14 недель, предотвращая рецидивы ИМ, нестабильную стенокардию, МИ, а также ВС.

В исследованиях с ранним применением статинов отмечается ранний благоприятный эффект, выражающийся в расхождении кривых выживаемости, снижению новых ишемических событий.

Результаты настоящей работы в некоторой степени согласуются с данными о благоприятном влиянии статинов на сердечно-сосудистые события.

Важен антиишемический эффект розувастатина, что проявлялось в отсутствии изменений сегмента ST в ОГ, тогда как в ГК наблюдались такие изменения у 3 пациентов ($p=0,046$).

В ОГ наблюдались 3 летальных исхода, в ГК — 4, и все — на ранних сроках наблюдения (стационарный этап).

Особо следует отметить, на фоне применения розувастатина за полугодовой период увеличилась ФВ, в то время как в ГК этот показатель снизился. Это, по-видимому, объясняется воздействием статина на различные механизмы, участвующие в ремоделировании сердечной мышцы. Показано, что статины влияют на сигнальные молекулы, контролирующие функцию сократительных белков и принимающие участие в процессе ремоделирования миокарда за счет воздействия на коллаген I типа [25].

Следует отметить значимую динамику СРБ и ФНО α в ОГ в отличие от ГК, и это играет важную роль в противовоспалительном эффекте препарата, который вносит весомый вклад во влияние на ранние сердечно-сосудистые события после ОИМ.

Исходя из воздействия статинов на гемокоагуляционный и гемореологический гемостазы, в работе была проанализирована динамика содержания у больных фибриногена. К 10 мес. терапии в ОГ отмечена более выраженная динамика этого показателя, чем в ГК.

Выводы

На фоне терапии розувастатином на всех этапах наблюдения отсутствовало увеличение содержания печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), а также КФК, что свидетельствует о безопасности назначения этого препарата у больных ОИМ, начиная с первых сут.

Розувастатин, назначенный в первые сут ОИМ, оказывал позитивное влияние на течение постинфарктного периода, что проявлялось отсутствием на ранних сроках рецидивов ИМ, летальных исходов, а также изменений по данным ВЭМ сегмента ST. В отличие от пациентов, не получавших статины, на фоне терапии розувастатином отмечена отсрочка

в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (смерть, повторный ИМ).

У пациентов, лечившихся розувастатином с первых суток ОИМ, в отличие от такого же контингента пациентов без применения статинов наблюдается эффективное снижение ЛНП, ТГ и ОХС уже на 3 неделе терапии. Данный эффект сохраняется к 6 мес. лечения.

На фоне терапии розувастатином у больных ОИМ, начиная с первых сут, имеет место значимая динамика маркеров воспаления — СРБ, ФНО α , что свидетельствует о ранних плейотропных эффектах препарата.

Литература

1. Amztz HR, Agrawal R, Wunderlich W, et al. Beneficial effects of pravastatin initiated immediately after a coronary event (the L-CAD Study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1293–8.
2. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005; 112(21): 3225–31.
3. 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.
4. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. 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.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
6. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2894–900.
7. Ridker P, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–65.
8. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMGCoenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126–31.
1. De Denu S, Spinler SA. Early statin therapy for acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2002; 36(11): 1749–58.
1. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227–33.
1. Lefer DJ. Statins as Potent Antiinflammatory Drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041–2.
1. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273–7.
1. Blum A, Sclerovsky S, Rehavia E, et al. Levels of t-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226–30.
1. Hirschl MM, Gwechenberger M, Binder T, et al. Assessment of myocardial injury by serum tumour necrosis factor alpha Measurements in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17(12): 1852–9.
1. Kanda T, Inoue M, Kotajima N, et al. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent Myocardial Infarction. *Cardiology* 2000; 93(3): 191–6.
1. Kosmala W, Spring A. Plasma levels of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction: relation to the presence of myocardial stunning. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl.): 665.
1. Miyao Y, Yasue H, Misumi I, et al. Elevated plasma interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 147: 51–63.
1. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748.
1. Pudil R, Pidman V, Krejsek J, et al. The effect of reperfusion on plasma tumor necrosis factor alpha and C reactive protein levels in the course of acute myocardial infarction. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 1996; 39(4): 149–53.
1. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, 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.
1. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705–13.
1. Parissis JT, Adamopoulos S, Venetsanou KE, et al. Serum profiles of C-C chemokines in acute myocardial infarction: possible implication in postinfarction left ventricular remodeling. *Interferon cytokine Res* 2002; 22(2): 223–9.
1. Kobusiak-Prokopowicz M, Orzeszko J, Mazur G, et al. Kinetic of chemokines in acute myocardial infarction. *Kardiologia* 2005; 62: 301–16.
1. Matsumoto N, Nomura S, Kamihata H, et al. Association of platelet-derived microparticles with C-C chemokines on vascular complication in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(3): 279–86.
25. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355(9197): 58–60.

Поступила 07/10–2008