

## Клиническое значение повышенных уровней аполипопротеина-В при ишемической болезни сердца

С.А. Патарая, Д.В. Преображенский

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

## Clinical role of increased apolipoprotein B levels in coronary heart disease

S.A. Pataraya, D.V. Preobrazhensky

Educational and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

---

**Цель.** Изучить клиническое значение сывороточных концентраций аполипопротеина-В (апо-В) при ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материал и методы.** 122 больных (средний возраст  $49,7 \pm 7,1$  лет) прошли клинико-инструментальное обследование в связи с подозрением на ИБС. Диагноз основан на анамнестических данных, результатах нагрузочных проб и коронароангиографии. Концентрацию апо-В определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем у гиперхолестеринемии (ГХС), однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

**Заключение.** Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозрением на ИБС, а также у различных категорий мужчин.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, концентрация аполипопротеина В, чувствительность и специфичность.

**Aim.** To investigate clinical role of serum apolipoprotein B (apo B) levels in coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** The study included 122 patients (mean age  $49,7 \pm 7,1$  years) with possible CHD diagnosis, who underwent clinical and instrumental examination. The diagnosis was confirmed by anamnesis data, stress tests and coronary angiography results. Apo B concentration was measured by immune-enzyme method.

**Results.** In women, sensitivity of elevated apo B levels was lower than that of hypercholesterolemia (HCH); nevertheless, specificity of both parameters was similar. In men, HCH was more sensitive and specific than increased apo B levels.

**Conclusion.** Substantial differences in sensitivity and specificity of increased apo B levels were observed in women and men with possible CHD, as well as in various groups of men.

**Key words:** Coronary heart disease, apolipoprotein B concentration, sensitivity and specificity.

---

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти населения промышленно развитых стран мира. В 2001г от ишемической болезни сердца (ИБС) в мире умерли 7,1 млн. человек, а к 2020г эта цифра достигнет предположительно 11,1 млн. человек [1]. Одним из основных факторов риска (ФР) ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА) является дислипидемия, связанная с повышенными уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности.

О содержании ЛНП в крови обычно судят по уровню в плазме или сыворотке входящего в их состав холестерина (ХС). Однако разработаны весьма чувствительные иммунохимические методы, позволяющие определить концентрации основного белкового компонента ЛНП – аполипопротеина-В (апо-В) [2,3]. В настоящее время к методам, применяемым для определения концентрации апо-В, относятся электрофорез в натрий додецил-сульфат-полиакриламидном геле (sodium dodecyl sulphat polyacrylamide gel electrophoresis; SDS-PAGE), им-

муноблоттинг и проба с ферментосвязывающим иммуносорбентом (Enzyme-linked immunosorbant assay; ELISA).

Показано, что повышенные концентрации апо-В являются более чувствительным и специфическим показателем наличия ИБС, чем уровни ХС ЛНП и других плазменных липидов и липопротеидов. Эти данные были впоследствии подтверждены другими исследователями [4–7]. Однако не удалось выявить достоверных различий в средних концентрациях апо-В в плазме или сыворотке крови между больными ИБС, обусловленной стенозирующим атеросклерозом КА, и больными с ангиографически неизменными КА.

Целью исследования явилось изучение клинического значения сывороточных концентраций апо-В, определяемого иммуноферментным методом, при ИБС.

## Материал и методы

В исследование включены 122 больных в возрасте 28–63 лет (средний возраст  $49,7 \pm 7,1$ ), подвергшихся комплексному клиничко-инструментальному обследованию по поводу болей в грудной клетке, напоминающих стенокардию. У всех больных были выявлены основные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определены концентрации апо-В, общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Критериями исключения служили острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, мозговой инсульт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; первичные гиперлипидемии (ГЛП); ГЛП, связанные с алкоголизмом, гипотиреозом, заболеваниями печени и почек; применение гиполипидемических препаратов; онкологические и другие заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Среди больных – 92 мужчины и 30 женщин. ИБС диагностировали на основании клиничко-анамнестических данных, результатов проб с физической нагрузкой и коронароангиографии (КАГ) или у лиц с ИМ в анамнезе.

На основании результатов КАГ больные были разделены на 3 группы: I группа с поражением одной КА – 13 мужчин и 14 женщин; II группа с поражением 2 КА – 18 мужчин и 1 женщина; III с поражением 3 КА – 25 мужчин и 7 женщин. Контрольную группу составили больные, у которых при КАГ признаки коронарного атеросклероза отсутствовали – 19 мужчин и 8 женщин.

Кровь для исследования брали не ранее чем через 12–14 часов после последнего приема пищи. Содержание апо-В определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием поликлональных антител кролика *ELISA*. В качестве ферментной метки использовали пероксидазу хрена (фирмы «Sigma»). Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли на анализаторе «Technicon-ААII» (США).

Результаты исследования обработаны при помощи пакетов прикладных программ BioStat (S.Glanz ©, США 1999), STATGRAPHICS Plus for Windows 2.1 (Statistical Graphics Corp.©, США 1994–1996), Statistika for Windows 6/0 (StatSoft Inc. @, США 2001), а также пакета статистического анализа программы Excel (Microsoft @, США 2000).

## Результаты

В целом больные ИБС отличались от пациентов без поражения КА достоверно более высокими уровнями ОХС –  $294,8$  мг/дл vs  $224,3$  мг/дл; концентрации ТГ и апо-В не различались между сравниваемыми группами. Значения липидного спектра (ЛС) крови в зависимости от пола больных представлены в таблице 1.

В связи с тем, что группы больных значительно различались по ЛС крови в зависимости от пола и распространенности ФР, то дальнейший анализ полученных результатов проводили отдельно для мужчин и женщин.

У женщин не обнаружено различий между сравниваемыми группами в средних уровнях ОХС, ТГ и апо-В, в то время как у мужчин средние уровни ОХС и апо-В были достоверно выше у больных ИБС по сравнению с больными без поражения КА –  $297,3$  мг/дл vs  $214,7$  мг/дл,  $139,1$  мг/дл vs  $120,1$  мг/дл соответственно. У женщин с ИБС отмечена тенденция к повышению концентрации ОХС и апо-В в сыворотке крови в зависимости от числа пораженных КА. У больных с многососудистым поражением коронарного русла средний уровень ОХС (но не апо-В) был достоверно выше, чем у женщин без поражения КА –  $415,4$  мг/дл vs  $240,0$  мг/дл. В связи с малочисленностью группы женщин анализ динамики ЛС крови в зависимости от наличия ФР ИБС не проводился. Не было отмечено существенной зависимости концентраций апо-В от возраста ни в группе больных ИБС, ни в группе без поражения КА. У женщин с ИБС в возрасте 50 лет средний уровень ОХС был достоверно выше по сравнению с показателем контрольной группы того же возраста –  $403 \pm 133$  мг/дл vs  $232 \pm 33$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Наибольшую диагностическую ценность при подозрении на ИБС у женщин имеет повышение ОХС  $> 200$  мг/дл и апо-В  $\geq 120$  мг/дл (чувствительность – 82 % и 77 %, а специфичность – 62,5 % и 60 % соответственно).

У мужчин не обнаружены достоверные различия в ЛС крови между больными ИБС и больными контрольной группы. Были проанализированы изменения показателей ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА (таблица 2).

При сравнении показателей ЛС крови у мужчин в зависимости от наличия и распространенности коронарного атеросклероза выявлены достоверные различия в концентрациях апо-В (но не ОХС или ТГ) между больными ИБС с однососудистым поражением коронарного русла и больными с многососудистым поражением, а также больными без КАГ изменений. У мужчин больных ИБС отмечена тенденция к повышению уровней ОХС в зависимости от числа пораженных КА. Напротив, наиболее высокое содержание апо-В об-

Таблица 1

Показатели ЛС крови в зависимости от пола			
Показатель (мг/дл)	Контрольная группа	Больные ИБС	p
Мужчины	n=17	n=75	
ОХС	231,0±37,3	291,3±73,4*	<0,05
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	нд
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8*	нд
Женщины	n=8	n=22	
ХС	240,0±38,6	377,4±100,3	<0,05
ТГ	149,4±61,2	216,3±162,5	нд
Апо-В	144,1±44,6	175,0±61,8	нд

Примечание: \* – p<0,05 между мужчинами и женщинами, нд – недостоверно.

Таблица 2

Показатели ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА					
Показатель (мг/дл)	Контрольная группа (n=17)	Больные с ИБС (n=75)	Число стенозированных КА		
			1 КА (n=13)	2 КА (n=18)	3 КА (n=25)
ОХС	231,0±37,3	291,7±73,4	286,4±97,2	296,9±79,2	288,0±52,7
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	199,5±127,8	225,2±96,1	188,1±97,4
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8	156,6±36,0*	130,1±44,1	130,9±35,2

Примечание: – p<0,05 между больными с однососудистым поражением, с одной стороны, и контрольной группой и больными с многососудистым поражением КА.

наружено в группе мужчин с однососудистым поражением КА – 159,6 мг/дл vs 120,1 мг/дл.

Связь между повышением концентрации апо-В, ОХС и ТГ и наличием или отсутствием таких ФР как возраст, длительность заболевания, возраст начала болезни, наследственность, курение, ожирение, СД и артериальная гипертензия не имела статистической значимости.

Проведено сравнение диагностической ценности содержания апо-В по сравнению с концентрацией ОХС (таблица 3).

Обнаружено, что ГХС у женщин является более чувствительным диагностическим признаком при подозрении на ИБС, чем у мужчин (82 % vs 69 %), при одинаковой специфичности. У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем ГХС, однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

## Обсуждение

В целом повышенные уровни апо-В уступают по чувствительности ГХС при подозрении на ИБС у мужчин. Однако при однососудистом поражении коронарного русла чувствительность апо-В значительно, хотя и недостоверно, выше,

чем ГХС – 77 % vs 62 %. Это может быть использовано при диагностике стенозирующего атеросклероза уже на начальной стадии. При многососудистом поражении коронарного русла ГХС оказалась более чувствительной. Следовательно, повышенные уровни апо-В и ГХС имеют разную диагностическую ценность у различных категорий больных с подозрением на ИБС. На ранних стадиях коронарного атеросклероза более чувствительным показателем могут служить повышенные концентрации апо-В, а на более поздних стадиях – ГХС.

Таким образом, концентрация апо-В может не только отражать содержание в крови атерогенных ЛНП, но и указывать на вероятность развития стенозирующего атеросклероза в КА, особенно на ранних его стадиях. Однако о тяжести и распространенности коронарного атеросклероза невозможно судить с определенностью по концентрациям ОХС или апо-В. Это может быть связано с различиями в методах определения апо-В, избранными критериями повышения уровней апо-В, а также с возрастными, половыми и расовыми особенностями обследованных групп.

## Заключение

Выполненное исследование позволило определить диагностическую ценность повышенных кон-

Таблица 3

Сравнение диагностической ценности повышенных уровней апо-В и ГХС у женщин и мужчин с подозрением на ИБС

Пол обследованных больных	Чувствительность		Специфичность	
	ОХС (≥250мг/дл)	Апо-В (>120мг/дл)	ОХС (≥250 мг/дл)	Апо-В (>120 мг/дл)
Женщины	82 %	77 %	63 %	60 %
Мужчины	69 %	55 %*	65 %	47 %

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с чувствительностью ГХС.

центраций апо-В (в сравнении с ГХС) у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке для исключения ИБС. Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозре-

нием на ИБС, а также у различных категорий мужчин. Показано, что наибольшее диагностическое значение повышенные концентрации апо-В (>120 мг/дл) имеют у мужчин с подозрением на ИБС в возрасте < 50 лет.

## **Литература**

1. Serruys PW, Aoki J. Therapeutic option for patients with chronic myocardial ischemia. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6: E2–11.
2. Alaupovic P. Use of apolipoprotein parameters and endpoints in drug development and approval processes. *Am J Cardiol* 1998; 81: 40–7.
3. P, Bittolo Bon G, Cazzolato G. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. Eds J.L. de Gennes, J. Polonovski, R. Paolchetti. New York 1984; 147–55.
4. Jackson KG, Williams CM. Apolipoprotein B-48: comparison of fasting concentrations measured in normolipidaemic individuals using SDS-Page, immunoblotting and ELISA. *Atherosclerosis* 2004; 176: 207–17.
5. Desager JP, Rousseau M, Reisen WF. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. New York 1984; 165–74.
6. Tsuji A, Ikeda N, Nakamura T. Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins and sudden cardiac death. *Int J Legal Med* 1999; 112(3): 151–4.
7. Assman G. (Ed.). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag, Munich 1993.

Поступила 10/05–06  
Принята к печати 28/11–2006

## Применение аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией для коррекции дислипидемии

Н.Б. Амиров, М.В. Потапова, Ф.И. Ишкинеев, Г.В. Тухватуллина, Н.Г. Ефимова, Л.Ф. Мингазутдинова

Казанский государственный медицинский университет на базе госпиталя № 1 МСЧ МВД по Республике Татарстан. Казань, Республика Татарстан, Россия

## Dyslipidemia correction with atorvastatin in patients with coronary heart disease and arterial hypertension

N.B. Amirov, M.V. Potapova, F.I. Ishkineev, G.V. Tukhvatullina, N.G. Efimova, L.F. Mingazutdinova

Kazan State Medical University, Hospital No. 1, Tatar Republic Ministry of Internal Affairs. Kazan, Tatar Republic, Russia

---

**Цель.** Оценить гиполипидемический эффект и переносимость препарата аторвастатин на начальном этапе липидоснижающей терапии

**Материал и методы.** В исследование включены 47 пациентов; 14 женщин и 33 мужчины; средний возраст  $55,6 \pm 11,6$  лет. Критериями включения служили: документированная ишемическая болезнь сердца (ИБС), уровни общего холестерина (ОХС)  $> 5,0$  ммоль/л, содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП)  $> 3,0$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $\leq 3,5$  ммоль/л. Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента; у 38 пациентов была артериальная гипертензия (76 %), 30 (60 %) пациентов имели избыточную массу тела. Всем больным был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больные ИБС получали дополнительно клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Пациенты наблюдались в течение 1 месяца. Для оценки эффективности лечения после 14 дней и месяца терапии проводился биохимический анализ крови с определением липидного спектра и функциональных проб печени (ФПП).

**Результаты.** Гиполипидемическая терапия, длительностью 30 дней позволила снизить уровень ОХС на 33,2 % ( $p < 0,01$ ), ХС ЛНП на 33,9 % ( $p < 0,05$ ), индекс атерогенности на 38,4 % ( $p < 0,05$ ); уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) повысить на 18,5 % ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Гиполипидемическая терапия аторвастатином в течение первого месяца лечения приводит к достоверному снижению ОХС, ХС ЛНП, ТГ и повышению концентрации ЛВП. Влияния на ФПП отсутствовало.

**Ключевые слова:** дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, гиполипидемическая терапия, аторвастатин.

**Aim.** To assess atorvastatin lipid-lowering effect and tolerability at the initial stage of lipid-lowering treatment.

**Material and methods.** The study included 47 patients (14 women, 33 men; mean age  $55,6 \pm 11,6$  years). Inclusion criteria were: verified coronary heart disease, CHD (stable effort angina, post-infarction cardiosclerosis), total cholesterol (TCH) level  $> 5,0$  mmol/l, low-density lipoprotein (LDL) CH level  $> 3,0$  mmol/l, triglycerides (TG) level  $\leq 3,5$  mmol/l. CHD was verified in 31 patients (62%), including 17 with previous myocardial infarction (MI); 38 participants (76%) had arterial hypertension, 30 (60%) were overweight. All patients received atorvastatin (10 mg/d), individuals with CHD also received clopidogrel (75 mg/d). The follow-up period lasted for one month. After 14 days and one month of the therapy, lipid profile and liver function tests (LFT) were performed.

**Results.** Thirty-day lipid-lowering therapy resulted in decreased TCH level (by 33,2%;  $p < 0,01$ ), reduced LDL-CH concentration (by 33,9%;  $p < 0,05$ ), elevated high-density lipoprotein (HDL) CH level (by 18,5%;  $p < 0,05$ ), and decreased atherogenicity index (by 38,4%;  $p < 0,05$ ). During one-month follow-up, no significant changes in LFT were observed.

**Conclusion.** As early as during the first month of the treatment, lipid-lowering therapy with atorvastatin resulted in significant reduction in TCH, LDL-CH, and TG concentrations, together with increase in HDL-CH level. No effect on FLT was observed.

**Key words:** Dyslipidemia, coronary heart disease, lipid-lowering therapy, atorvastatin.

## Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России за последнее десятилетие прошлого века выросла более чем в 2 раза. Особенно высокие темпы роста смертности от этих заболеваний отмечались у лиц молодого (20–30 лет) и среднего (40–50 лет) возрастов. По данным Европейского кардиологического общества самая высокая смертность от ИБС среди всех европейских стран наблюдается в России. Современные возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ – одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения развитых стран – весьма высоки. Резкому снижению развития атеросклероза способствуют специальные программы профилактики и лечения, разработанные во многих странах мира, составной частью которых является использование гиполипидемических лекарственных препаратов. Развитие теоретической и методологической базы доказательной медицины в течение последних десятилетий обеспечило существенный прогресс в разработке и пропаганде среди врачей и пациентов научно обоснованных подходов к профилактике ССЗ, а также в оценке ее результатов. Научные данные последних десятилетий, с одной стороны, изменили многие «традиционные» подходы к назначению гиполипидемических фармпрепаратов, а с другой, значительно расширили перечень этих лекарственных средств [1]. На фоне стремительного роста доказательной базы эффективности статинов в первичной и во вторичной профилактике ССЗ, сфера применения других гиполипидемических лекарств – фибратов и производных никотиновой кислоты, уменьшается. На основании результатов строго спланированных, крупных, рандомизированных исследований во многих современных медицинских рекомендациях существенно расширены показания к назначению статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Если ранее лечение статинами рекомендовали начинать только при гиперлипидемии (ГЛП) на фоне неудовлетворительного эффекта длительной (4–6 месяцев) диетотерапии, то сейчас принимать статины во многих случаях следует начинать сразу после получения данных клинико-лабораторного обследования [2]. Ряд клинических эффектов статинов нельзя объяснить только гиполипидемическим действием. Снижение риска развития острых коронарных синдромов (ОКС) и мозговых инсультов (МИ) происходит раньше, чем существенно изменяется уровень липидов плазмы. В исследовании HPS (Heart

Protective Statin) уменьшение заболеваемости и смертности среди лиц, принимавших симвастатин, не зависело от изменения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы. Впервые эффективность статинов при вторичной профилактике ИБС изучена в проспективном, рандомизированном исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с участием 4444 больных стабильной стенокардией и/или инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, с повышенным уровнем ХС ЛНП. Лечение в течение 5,4 лет симвастатином в дозе 20–40 мг/сут. достоверно снизило общую смертность на 30 %, сердечно-сосудистую смертность на 42 %, частоту ОКС на 34 %, потребность в реваскуляризации миокарда – на 37 %. После триумфальных результатов исследования HPS активно обсуждаются вопросы целесообразности назначения статинов лицам с «нормальными» показателями липидов, но с несколькими факторами риска (ФР) ССЗ [4]. Недавно досрочно завершено, крупное, рандомизированное исследование ASCOT–LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) было, в частности, посвящено этому вопросу. В исследовании ASCOT–LLA изучалась эффективность atorvastatina при первичной профилактике. В нем участвовали мужчины и женщины в возрасте 40–79 лет с умеренной артериальной гипертонией (АГ), отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум, с 3 ФР ее развития: помимо АГ, при умеренной ГЛП – общий ХС (ОХС) < 6,5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) плазмы < 4,5 ммоль/л. Всего в гиполипидемическую часть исследования ASCOT–LLA были включены 10305 пациентов (81 % мужчин, 19 % женщин). Средний возраст участников – 63 года, артериальное давление (АД) 164/95 мм рт.ст.; у каждого больного, помимо АГ, было в среднем по 3–4 дополнительных ФР ССЗ. Исходно средние уровни ОХС – 5,5 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,4 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) – 1,3 ммоль/л, ТГ – 1,31 ммоль/л. В группе активного лечения (n=5168) дополнительно к антигипертензивной терапии назначали atorvastatin в дозе 10 мг/сут., в группе контроля (n=5131) назначали плацебо.

Первоначально планировалось изучать эффективность гиполипидемической терапии в течение 5 лет, однако достоверный положительный эффект atorvastatina по некоторым позициям наступил раньше, поэтому по этическим соображениям исследование ASCOT–LLA было прекращено досрочно – через 3,5 года. У пациентов среднего возраста

Таблица 1

Динамика показателей ЛП и ФПП на фоне лечения аторвастатином (n=47)

Параметры	До лечения	КО 1 2 недели	КО 2 1 месяц	p 2-3	p 2-4	Норма
ОХС	6,71±0,83	5,12±0,84	4,84±0,71	p<0,05	p<0,01	3,6- 5,2 ммоль/л
ЛНП	4,38±0,61	3,59±0,82	3,20±0,84	p<0,05	p<0,03	1,6-3,4 ммоль/л
ЛВП	1,23±0,36	1,28±0,35	1,51±0,34	нд	p<0,05	0,77-1,60 ммоль/л
ТГ	1,65±0,83	1,46±0,81	1,2±0,46	нд	p<0,05	0,40-2,3 ммоль/л
ИА	4,79±1,24	3,47±1,69	2,95±1,23	p<0,05	p<0,01	< 4,0
АСТ	0,08±0,05	0,08±0,03	0,08±0,03	нд	нд	0,06-0,14 мккат/л
АЛТ	0,08±0,03	0,07±0,02	0,07±0,02	нд	нд	0,06-0,14 мккат/л
Общий билирубин	14,37±3,77	14,19±3,40	14,05±3,38	нд	нд	8,5-20,5 мкмоль/л
Прямой билирубин	1,30±0,83	1,60±0,49	1,63±0,48	нд	нд	До 25 % от общего
Тимоловая проба	0,98±0,19	0,95±0,20	1,0±0,15	нд	нд	0-4 Ед SH
ЩФ	25,50±7,16	25,47±8,73	25,56±9,26	нд	нд	16,7-50 МЕ/л
ЛДГ	184,0±26,5	190,81±26,83	195,71±9,28	нд	нд	120-240 Е/л
ГГТП	267,33±157,93	262,4±166,62	195,71±38,16	нд	нд	167-1767 нмоль/(с • л)

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; КО – контрольное обследование, нд – недостоверно.

с АГ, которым по существующим рекомендациям назначение статинов необязательно, аторвастатин в течение 3,5 лет убедительно снизил комбинированный риск нефатального ИМ и смерти от ИБС (-36 %), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и потребности в реваскуляризации (-21 %), риск коронарных осложнений (-29 %), МИ (-27 %) и возникновения стабильной ИБС (-41 %) [5].

Статины продемонстрировали как прямые плейотропные положительные эффекты на сосуды, так и антисклеротические [3]. В России разрешены к применению оригинальные и генерические статины.

Целью работы было изучение эффективности и переносимости генерического аторвастатина (Аторис, КРКА, Словения) на начальном этапе выбора гиполипидемической терапии. При наличии ИБС пациентам дополнительно к проводимому лечению назначали клопидогрел (Зилт, КРКА, Словения) для торможения агрегации тромбоцитов.

## Материал и методы

В исследование включены 47 пациентов с ИБС и АГ с наличием дислипидемии (ДЛП), требующей медикаментозной липидснижающей терапии. Среди них 14 женщин и 33 мужчины, средний возраст 55,6±11,6 лет. Пациенты были комплексно обследованы в условиях кардиологического и терапевтического отделений госпиталя № 1 МВД по Республике Татарстан. Критериями включения в исследование служили: документированная ИБС – стабильная стенокардия напряжения (ССН), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), уровни ОХС > 5,0 ммоль/л, ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, ТГ сыворотки крови ≤ 3,5 ммоль/л.

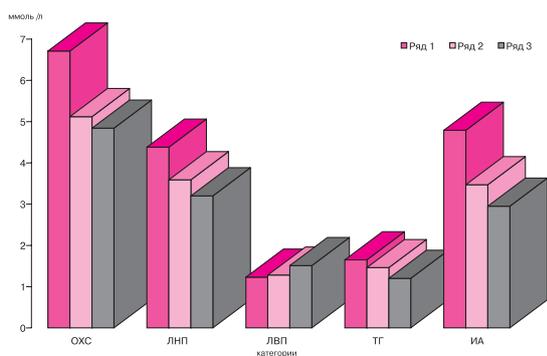
Наличие ИБС было подтверждено у 31 (62 %) пациента, 17 из них перенесли документально подтвержденный ИМ различной давности. У 12 (24 %) пациентов выявлены нарушения сердечного ритма; у 38 (76 %) пациентов была АГ, длительность АГ – 10,4±7,6 лет. 3

(6 %) пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Проведенные исследования: эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов, обнаружили наличие атеросклероза аорты у 28 (56 %) пациентов, брахиоцефальных артерий у 16 (32 %), артерий нижних конечностей у 2 (4 %). 30 (60 %) больных имели избыточную массу тела (МТ).

Забор крови для исследования проводили утром, после 12-часового голодания. Концентрацию ОХ, ТГ, ХС ЛВП (после осаждения из сыворотки крови) определяли ферментативным методом на фотоэлектроколориметре 2МП. Фракции ХС ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формулам в ммоль/л. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:  $IA = (ОХ - ХС \text{ ЛВП}) / ХС \text{ ЛВП}$ . На момент включения в исследование средние значения ОХС составили 6,71±0,83 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,38±0,61 ммоль/л, ТГ – 1,65±0,83 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,23±0,36 ммоль/л, ИА – 4,4. Всем пациентам был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больным ИБС (ССН и ПИКС) назначен клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Пациенты находились под наблюдением в течение 1 месяца. Для оценки эффективности и переносимости терапии после 14 дней и 1 месяца лечения проводили повторный биохимический анализ крови с определением липидного профиля (ЛП). В связи с тем, что статины обладают некоторыми побочными эффектами, исследовали функциональные пробы печени (ФПП) и ряд других биохимических показателей.

## Результаты

Гиполипидемическая терапия, проведенная в течение 14 дней позволила снизить уровень ОХС на 23,7 % – с 6,71±0,83 до 5,12±0,84 ммоль/л (p<0,05), при этом концентрация ЛНП уменьшилась на 18,0 % – с 4,38±0,61 до 3,59±0,82 ммоль/л (p<0,05), а ЛВП незначительно увеличилась на 3,9 % – с 1,23±0,36 до 1,28±0,35 ммоль/л. ИА снизился на 27,6 % – с 4,79±1,24 до 3,47 (p<0,05). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились (рисунок 1).



Примечание: ряд 1 – до лечения; ряд 2 – 2 недели терапии; ряд 3 – 1 месяц терапии.

Рис. 1 Динамика показателей липидограммы до лечения, через 2 недели и 1 месяц терапии аторвастатином.

Лечение было продолжено, через 30 дней показатели ЛП достигли следующих величин: содержание ОХС снизилось на 33,2 % по сравнению с первичными результатами – до  $4,84 \pm 0,71$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ); при этом уровень ЛНП уменьшился на 33,9 % – до  $3,20 \pm 0,84$  ( $p < 0,05$ ); ЛВП повысились на 18,5 % и достигли  $1,51 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ); содержание ТГ уменьшилось на 27,3 % – до  $1,2 \pm 0,46$  ( $p < 0,05$ ); ИА сократился на 38,4 % – до  $2,95 \pm 1,23$  ( $p < 0,05$ ). Показатели ФПП и другие биохимические параметры практически не изменились.

Это позволяет сделать вывод о хорошей переносимости лечения аторвастатином и клопидогре-

## Литература

1. Д. М. Аронов Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. *Cons Med* 2001; 1(10): 288–95.
2. Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов. *РМЖ* 203; 11(9): 331–8.
3. Национальный проект «Здоровье» – Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце* 2007; 6(1): 4–24.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 1441: 3831–49.

лом в дозе 10 мг/сут. в течение 2 недель, 1 месяца, при этом следует отметить, что полный эффект гиполипидемической терапии развивается через 1 месяц терапии.

Следует отметить, что при последующем амбулаторном наблюдении, у одного пациента через 2,5 месяца лечения появились неприятные ощущения в области икроножных мышц. Биохимические исследования крови выявили четырехкратное повышение креатинфосфокиназы (КФК) с 0,33 мккат/л до 1,21 мккат/л, что послужило основанием для отмены препарата.

Результаты динамики показателей ЛП и ФПП представлены в таблице 1.

## Заключение

Результаты клинического наблюдения за группой из 47 больных ИБС и АГ с наличием ДЛП позволяют сделать вывод о хороших гиполипидемической активности и переносимости препарата аторвастатин (Аторис) уже на начальном этапе выбора лечения и отсутствии влияния терапии аторвастатином и клопидогрелом в дозе 10 мг/сут. и 75 мг/сут., соответственно, на ФПП через 1 месяц лечения. При длительной терапии аторвастатином необходим контроль за содержанием КФК в сыворотке крови.

Поступила 03/10–2007