

ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ НА ДИНАМИКУ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Проведен анализ динамических изменений содержания липидов крови, С-реактивного белка, общего уровня антител и циркулирующих иммунных комплексов у больных острым инфарктом миокарда в ранние сроки заболевания. Сопоставлена динамика липидов крови при раннем назначении различных режимов терапии аторвастатином в минимальных и средних дозах (по 10 и 20 мг в сутки). Выявлено улучшение липидного обмена и иммунологических показателей сыворотки крови к 16–18-м суткам терапии, более выраженное при назначении средних доз препарата.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, липидный обмен, С-реактивный белок, аторвастатин.

По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от ишемической болезни погибает более 7 млн человек. В России в структуре общей смертности в XXI веке на сердечно-сосудистые заболевания приходится свыше 50 % всех случаев смерти. Ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место среди причин выхода на инвалидность [1]. Наиболее часто ишемическая болезнь сердца возникает вследствие атеросклеротического процесса, который наблюдается в 95–97 % случаев. В последние годы активно изучается вопрос о патогенетической значимости воспаления и иммунных реакций в развитии атеросклероза. Отсутствие должного внимания со стороны клиницистов и недостаточное медикаментозное воздействие на эти патогенетические факторы сохраняют тенденцию к неуклонному прогрессированию заболевания [2].

Цель исследования — изучение эффективности ранней терапии аторвастатином больных с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы исследования. В ходе выполнения работы за период с 2006 по 2012 год было обследовано 110 человек, разделенных на четыре группы: две основные (I и II), группу сравнения (III) и контрольную (IV). В основные группы было включено 60 (45 мужчин и 15 женщин) больных, поступивших по неотложной помощи в кардиологическое отделение Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 (средний возраст $55,2 \pm 5,85$ лет) в течение первых суток впервые развившегося острого инфаркта миокарда. Диагноз выставляли в соответствии с рекомендациями, разработанными Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов на основании анамнеза, исследования биохимических маркеров повреждения миокарда и электрокардиографического исследования. Кроме того, оценивали данные общего анализа крови, исследовали уровень глюкозы сыворотки крови и липидный спектр. Отслеживали ЭКГ в динамике, выполняли эхокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки.

Распределение по возрастным группам было следующим: в возрасте 40–49 лет — 21 (35,0 %) пациент, 50–59 лет — 15 (25,0 %), 60–69 лет — 17 (28,3 %) и 70–78 лет — 7 (11,7 %) больных. Локализация и площадь поражения миокарда у пациентов основных групп и группы сравнения были сопоставимы: крупноочаговый инфаркт миокарда составлял 52–73 %, мелкоочаговый — 25–30 %, передняя стенка левого желудочка — 75–82 %, задняя стенка левого желудочка — 18–22 %.

Больные, получавшие аторвастатин, были разделены на две группы по 30 человек в каждой. В первой группе пациентам, помимо стандартной терапии, назначали аторвастатин по 10 мг в сутки, а во второй — по 20 мг в сутки. Препарат больные принимали однократно во второй половине дня. Распределение пациентов по группам в зависимости от дозы препарата было произвольным.

Выбор доз был обусловлен тем, что подавляющее большинство исследований проводилось с использованием больших доз аторвастатина (40–80 мг в сутки), что экономически непереносимо в средних российских стационарах с ограниченным финансированием и невозможностью для пациентов в дальнейшем продолжать длительное лечение за счет собственных средств [3]. При этом данных об эффективности применения аторвастатина в минимальной терапевтической дозе, начиная с первых суток лечения, при остром инфаркте миокарда получено недостаточно. Включение с первых дней развития острого коронарного синдрома в терапию аторвастатина на госпитальном этапе не было до настоящего времени прописано не в одном регламентирующем документе, что также обуславливает актуальность данного исследования.

Критерии включения в исследование: госпитализация в течение первых 12 часов после возникновения болевого синдрома; мужчины и женщины в возрасте от 30 лет; информированное письменное и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Характеристики \ Группа	I, n = 30	II, n = 30	III, n = 30	IV, n = 20
Рост, см	174,6 $\pm$ 8,2*	173,2 $\pm$ 8,1"	172,5 $\pm$ 7,4^	176,3 $\pm$ 8,0°
Масса, кг	84,3 $\pm$ 12,1*	82,7 $\pm$ 11,1"	85,3 $\pm$ 10,9^	81,1 $\pm$ 8,9°
Количество мужчин, %	73,3*	76,7"	73,3^	75,0°
Количество женщин, %	26,7*	23,3"	26,7^	25,0°

Примечание. * — $p_{I-II} > 0,05$; ^ — $p_{I-III} > 0,05$; " — $p_{II-III} > 0,05$; ° — $p_{IV-I, II, III} > 0,05$.

довании; наличие клинико-лабораторных и инструментальных признаков острого инфаркта миокарда; отсутствие анамнестических данных и данных амбулаторной карты, а также клинических, лабораторных и инструментальных признаков острых или обострения хронических воспалительных заболеваний; отсутствие беременности, наркотической зависимости, онкологической патологии, туберкулеза, психических заболеваний; отсутствие симптомов кардиогенного шока при поступлении в стационар.

Критерии исключения из исследования: анамнестические данные и данные историй болезни, амбулаторных карт, свидетельствовавшие о перенесенном ранее инфаркте миокарда, проведение по медицинским показаниям тромболизиса; наличие сопутствующего заболевания с прогнозируемым неблагоприятным исходом в ближайшее время; необходимость использования медикаментозной терапии по поводу сопутствующих заболеваний, исключая сахароснижающие средства; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования; выявленная в процессе лечения или имевшаяся ранее онкологическая патология; наличие выраженной артериальной гипертензии, дыхательной, почечной (уровень креатинина сыворотки крови более 0,15 ммоль/л) и печеночной (повышение уровня гепатоспецифических ферментов более чем в 2 раза) недостаточности; наличие врожденных и приобретенных пороков сердца; анамнестические данные об остром нарушении мозгового кровообращения или оперативное вмешательство в течение трех месяцев, предшествовавших обследованию; выраженные нарушения ритма и проводимости: АВ-блокада II—III степени, желудочковая тахикардия, наличие искусственного водителя ритма; прием препаратов, корригирующих липидный обмен (статины, секвестранты, фибраты) до начала исследования; злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, наркотиками в анамнезе; указания на индивидуальную непереносимость исследуемого препарата и побочные эффекты проводимой терапии; несоблюдение больным намеченного плана обследования и (или) его нежелание продолжать участие в исследовании.

Группа сравнения (III) была представлена 30 (22 мужчины и 8 женщин) больными в возрасте от 38 до 77 лет (средний возраст $56,3 \pm 6,05$ лет), госпитализированными с впервые возникшим острым инфарктом миокарда и получавшими стандартную терапию. Распределение по возрастным группам было следующим: в возрасте 38—49 лет — 13 пациентов, 50—59 лет — 6, 60—69 лет — 6 и 70—77 лет — 5 больных.

Тактика ведения больных соответствовала стандартам, принятым Всероссийским научным обществом кардиологов. Всем больным основных групп и группы сравнения проводились лабораторные исследования, промежуточными контрольными точка-

ми которых были выбраны первые и 16—18-е сутки пребывания пациента в стационаре.

Группу контроля (IV) составили 20 (15 мужчин и 5 женщин) практически здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 78 лет (средний возраст $52,9 \pm 4,31$ лет) без признаков нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, атеросклеротических поражений сосудов сердца и головного мозга, с документированными данными электро- и эхокардиографических исследований, укладывавшимися в пределах нормальных показателей, а также с отрицательным результатом велоэргометрической пробы и нормолипидемией. Распределение по возрастным группам было следующим: в возрасте 35—49 лет — 8 человек, 50—59 лет — 5, 60—69 лет — 5 и 70—78 лет — 2 человека. Таким образом, пациенты всех групп были сравнимы по возрасту, полу, росту, массе тела и проведенным диагностическим исследованиям (табл. 1).

Показатели липидного обмена и иммунного статуса у пациентов выявляли с помощью стандартизованных методик:

— основные классы IgM, IgG, IgA и C-реактивного белка в сыворотке крови определяли методом турбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе;

— общее количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — по Дижону;

— биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности и триглицеридов проводили ферментативным методом на биохимическом анализаторе.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Нормальность распределения данных проверяли критерием Шапиро — Уилкса. Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25—75 %), для статистической обработки которых были использованы непараметрические критерии. Достоверность корреляции определяли с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена, статистическую значимость различий непрерывных величин — непараметрического теста U-критерия Манна — Уитни. Достоверный уровень определяли при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов через 16—18 суток ежедневного приема atorvastatina в дозе 10 мг/сутки отмечали достоверное улучшение исходно нарушенных показателей липидного обмена (табл. 2). В динамике наблюдали уменьшение содержания общего холестерина на 16,6 % и триглицеридов на 22,0 %. Концентрация ЛПНП и ЛПОНП снизилась на 15,6 и 17,5 % соответственно. В результате проведенного лечения было отмечено увеличение концентрации холестерина ЛПВП на 20,9 %.

Прием пациентами atorvastatina в дозе 20 мг/сутки способствовал более выраженной нормализа-

Таблица 2

Показатели липидного обмена у обследуемых больных в динамике ($M \pm \sigma$)

Показатель, ммоль/л	Группа						
	I, n = 30		II, n = 30		III, n = 30		IV, n = 20
	Первые сутки	16 – 18-е сутки	Первые сутки	16 – 18-е сутки	Первые сутки	16 – 18-е сутки	
Общий холестерин	5,92 ± 0,55"	4,92 ± 0,33 [^]	6,11 ± 0,63"	4,54 ± 0,45 [^]	5,84 ± 1,01"	5,35 ± 0,22* # [^] "	4,31 ± 0,11
ЛПВП	1,10 ± 0,22"	1,33 ± 0,33 [^]	1,01 ± 0,15"	1,44 ± 0,36 [^]	0,92 ± 0,08"	1,11 ± 0,12* # [^] "	1,63 ± 0,21
ЛПНП	2,75 ± 0,59"	2,32 ± 0,25	2,88 ± 0,14"	2,21 ± 0,30 [^]	2,81 ± 0,66"	2,62 ± 0,79* # [^] "	2,20 ± 0,18
ЛПОНП	0,63 ± 0,05"	0,52 ± 0,02 [^] "	0,74 ± 0,03"	0,44 ± 0,04 [^]	0,72 ± 0,06"	0,68 ± 0,06* # [^] "	0,32 ± 0,03
Триглицериды	1,95 ± 0,21"	1,52 ± 0,02 [^] "	1,99 ± 0,33"	1,33 ± 0,24* [^] "	2,02 ± 0,13"	1,92 ± 0,10* # [^] "	0,81 ± 0,07

Примечание, здесь и далее. * — $p < 0,05$ относительно группы I; # — $p < 0,05$ относительно группы II; [^] — $p < 0,05$ относительно предшествующих показателей; " — $p < 0,05$ относительно группы контроля.

Таблица 3

Иммунологические показатели крови у обследуемых больных в динамике ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа						IV, n = 20
	I, n=30		II, n=30		III, n=30		
	Первые сутки	16 – 18-е сутки	Первые сутки	16 – 18-е сутки	Первые сутки	16 – 18-е сутки	
IgA, г/л	2,31 ± 0,12"	2,21 ± 0,08"	2,02 ± 0,05	1,92 ± 0,04*	2,44 ± 0,18"	2,24 ± 0,13* #	1,81 ± 0,14
IgM, г/л	4,32 ± 0,33"	3,02 ± 0,14 ^"	5,01 ± 0,15"	3,0 ± 0,10 ^"	4,42 ± 0,55"	3,81 ± 0,57* # "	2,52 ± 0,24
IgG, г/л	21,10 ± 1,30"	20,20 ± 1,80"	19,40 ± 0,80"	19,62 ± 0,92"	20,89 ± 1,80"	18,41 ± 1,88	17,20 ± 2,20
С-реактивный белок, мг/л	10,10 ± 0,50"	5,32 ± 0,81 ^"	11,81 ± 1,61"	5,41 ± 0,52 ^"	10,82 ± 1,10"	7,31 ± 0,88* # ^"	0,30 ± 0,05
ЦИК по Дижону, усл. ед.	581,2 ± 33,2	402,1 ± 22,3 ^	589,9 ± 31,3	372,5 ± 18,1 ^	577,2 ± 23,6	488,7 ± 38,4* # ^"	261,1 ± 21,0

ции липидного обмена: уровень ЛПОНП, в отличие от I группы, где их уменьшение составило 17,5 %, снизился на 40,5 %, а концентрация триглицеридов достигла значений, статистически значимо не отличавшихся от группы контроля. Остальные показатели обмена липидов во II группе имели лишь тенденцию к снижению относительно значений группы I, а уровень ЛПВП, напротив, превышал значения, достигаемые на 16 – 18-е сутки терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сутки.

Многоцентровые рандомизированные клинические испытания показали высокую эффективность статинов, в том числе и аторвастатина, как в качестве гиполипидемических средств, так и в качестве средств, снижающих смертность и предупреждающих развитие осложнений ишемической болезни сердца. Сегодня активно дискутируется тот факт, что положительные эффекты статинов связаны не только и не столько с подавлением биосинтеза холестерина в гепатоцитах, что приводит к снижению концентрации ЛПНП и ЛПОНП, но и с наличием многочисленных «нелипидных» плеiotропных эффектов. Плеiotропные свойства статинов разнообразны и клинически столь значимы, что дали исследователям повод называть их «новым аспирином», новым иммуномодулятором, противовоспалительным средством [4].

К настоящему времени выявлено более двух десятков плеiotропных свойств статинов. Согласно последним данным, статины благотворно влияют на миграцию и функциональное состояние макрофагов, а также на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, улучшая тем самым ее биохимические и гистохимические характеристики. В частности, инактивируя макрофаги,

статины уменьшают продукцию в них металлопротеиназы и провоспалительных цитокинов, разрыхляющих покрышку атеросклеротической бляшки, и дестабилизируют ее. В результате ингибирования синтеза данных веществ риск разрыва бляшки и внутрисосудистого тромбообразования резко снижается [5].

Перспективным сегодня следует считать снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причем выраженность этого эффекта оказалась независимой от влияния статинов на липидный статус. Так, в проведенном нами исследовании уровень корреляции (г) между концентрацией липопротеинов и С-реактивным белком, а также уровнем циркулирующих в крови иммунных комплексов не превышал 0,32 ($p < 0,05$), свидетельствуя об отсутствии связи между двумя парами сравниваемых эффектов препарата. Предполагают, что противовоспалительное действие статинов предшествует их гиполипидемическому эффекту и, вероятно, не связано с ним. Противовоспалительный эффект аторвастатина обусловлен улучшением эндотелиальной функции за счет повышения уровня NO, стабилизацией атеросклеротической бляшки, затруднением тромбообразования, снижением активности ядерного фактора NF-каппа В. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, кодирующих синтез веществ, участвующих в воспалительном процессе и иммунном ответе [4, 6 – 8].

В ходе исследования было установлено, что аторвастатин снижает концентрацию С-реактивного белка вне зависимости от дозы (10 или 20 мг/сутки) в среднем на 45 – 50 % (табл. 3). Были выявлены изменения показателей гуморального звена иммунной

системы после проведения терапии atorvastатином. Отмечали достоверное уменьшение IgM в среднем на 32,2 %, тенденцию к снижению концентрации IgA. В отношении IgG статистически значимых отличий как между группами, так и при динамическом наблюдении получено не было. Содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов в зависимости от дозы препарата снижалось к 16–18-му дню терапии в группах I и II соответственно на 30,8 или 36,9 %.

Переносимость терапии с ранним включением разных доз atorvastатина была удовлетворительной. Ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений, а также увеличения в сыворотке крови АсАТ, АлАТ, общего билирубина и креатинина. При оценке показателей суточного холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиограммы не было обнаружено их достоверной отрицательной динамики на фоне терапии atorvastатином.

Заключение. Ранняя терапия atorvastатином на протяжении 16–18 дней улучшает липидный профиль сыворотки крови независимо от дозы препарата. Обнаруженные сдвиги в системе иммунитета (уменьшение признаков, характеризующих интенсивность воспалительной реакции) могут быть связаны с воздействием atorvastатина на патогенетические факторы, присущие атеросклерозу как морфологическому субстрату ишемической болезни сердца. Для более точного ответа требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Библиографический список

1. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. — М.: Реафарм, 2003. — 243 с.

2. Гуревич, М. А. Лечение статинами — базисная терапия коронарной болезни сердца / М. А. Гуревич // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 60–62.

3. Шалаев, С. В. Острые коронарные синдромы. Избранные вопросы диагностики и лечения / С. В. Шалаев. — М.: Медицина, 2005. — 94 с.

4. Грацианский, Н. А. Статины как противовоспалительные средства / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 2001. — № 12. — С. 14–26.

5. Libby, P. Mechanism of plaque stabilization with statins / P. Libby, M. Aikawa // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 20. — P. 4A-8B.

6. Павликова, Е. П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца / Е. П. Павликова, И. А. Мерай // Кардиология. — 2003. — № 8. — С. 68–70.

7. Ortego, M. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells / M. Ortego, C. Bustos // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 147. — P. 253–261.

8. Бубнова, М. Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца / М. Г. Бубнова // Кардиология. — 2004. — № 8. — С. 96–104.

САВИЛОВА Валентина Викторовна, аспирантка кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

ЕРШОВ Антон Валерьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Адрес для переписки: 644043, Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 04.04.2013 г.

© В. В. Савилова, А. В. Ершов

Книжная полка

Сестринское дело при инфекционных болезнях с курсом ВИЧ-инфекции и эпидемиологии: учебник для студентов образовательных учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности «Сестринское дело» 060109.51 по дисциплине «Сестринское дело при инфекционных болезнях с курсом ВИЧ-инфекции и эпидемиологии» / М. М. Антонов [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 416 с. — Гриф МО РФ. — ISBN 978-5-9704-1980-9.

В учебнике изложены современные сведения о наиболее актуальных инфекционных болезнях и основах сестринского процесса при инфекциях. В соответствии с учебной программой подготовки медицинских сестер представлены основные понятия об инфекционном и эпидемическом процессах, формах и вариантах инфекционных болезней, отражены сведения о методах клинической и современной лабораторной диагностики (верификации) инфекционных болезней. В раздел «Профилактика» включена информация о достижениях иммунопрофилактики, а также вопросы инфекционной безопасности пациентов и медицинского персонала. Учебник предназначен студентам медицинских училищ и колледжей.

Козинец, Г. И. Анализы крови и мочи. Клиническое значение / Г. И. Козинец. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Практическая медицина, 2011. — 152 с. — ISBN 978-5-98811-081-1.

В переработанное издание, наряду с основными сведениями о физиологии кроветворения и клинической значимости основных лабораторных данных, включены данные о показателях системы гемостаза и фибринолиза, кислотно-основного состояния и их клиническая интерпретация. Рассматриваются основные виды анемий, приведены данные о диагностике лейкозов. Описаны количественные и качественные методы исследования мочи. В приложении приведены лабораторные показатели нормы. Для врачей и студентов медицинских вузов.