

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ СИМВАСТАТИНА НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Д.Н. Калашник, А.С. Исаева

ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: симвастатин, стабильная стенокардия напряжения, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, факторы риска, комбинированная конечная точка.

Одним из направлений в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС) является гиполипидемическая терапия, основное место в которой принадлежит ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы — статинам. Их широкому применению в последние годы предшествовал целый ряд многоцентровых исследований, в которых было оценено влияние этого класса препаратов на течение и прогноз ИБС [8, 10, 11, 12]. Однако в большинстве проведенных исследований сравнивали дозы статинов, мало используемые в клинической практике кардиологов даже сегодня [7, 13]. Или, как, например, в исследовании (From A to Z) [9], оценивался клинический эффект симвастатина в обычной дозе, но с последующим ее увеличением. В связи с этим вопрос использования разных стартовых (начальных) доз статинов (симвастатина — 20 и 40 мг/сут) в лечении больных ИБС остается актуальным.

Цель работы — оценка влияния разных доз симвастатина (20 и 40 мг/сут) на липидный спектр крови и клиническое течение заболевания у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 156 больных с разными формами ИБС: 72 пациента — со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК), 84 пациента — с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС БП ST). Среди больных было 120 мужчин, 36 женщин, средний возраст которых составил $(59,39 \pm 1,27)$ года.

Наиболее часто встречались такие факторы риска, как гипертоническая болезнь (90%), ожирение (24,6%) и курение (56%).

При поступлении в инфарктное отделение все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с ОКС БП ST принимали терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов, которая включала назначение низкомолекулярного гепарина, аспирина, β -адреноблокаторов и симвастатина в дозе 20 мг (II группа) или 40 мг (III группа) [5, 6]. Боль-

ные со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК получали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), нитраты и симвастатин в дозе 20 мг/сут.

Наблюдение длилось один год. Для оценки осложненного течения заболевания была выбрана комбинированная конечная точка, которая включала такие состояния, как инфаркт миокарда, инсульт, прогрессирование сердечной недостаточности и летальный исход. Постгоспитальные исходы регистрировались путем телефонного опроса больных или их близких родственников с анализом случаев неблагоприятных событий.

Статистический анализ осуществлен с использованием компьютерной программы Statistica 6,0, Microsoft Excel 2000, с оценкой достоверности по t-критерию Стьюдента. Проведен корреляционный анализ полученных результатов, дисперсионный анализ ANOVA. Для анализа выживания больных с ИБС использован метод Каплана — Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных со стабильной стенокардией, которые получали терапию без статинов на протяжении 1 мес, значимые изменения показателей липидного спектра не выявлены (табл. 1).

В группе больных, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут уровень общего холестерина (ОХС) снизился на 10% — с $(5,75 \pm 0,11)$ до $(5,19 \pm 0,13)$ ммоль/л ($P < 0,05$), показатель холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — на 14% — с $(3,75 \pm 0,11)$ до $(3,22 \pm 0,13)$ ммоль/л ($P < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, хотя все показатели липидного спектра оставались выше соответствующих целевых уровней (табл. 2). Значимого влияния препарата на триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) не выявлено. В то же время другие исследователи отметили снижение уровня ТГ при назначении симвастатина в дозе 40 мг/сут и при более выраженной гипертриглицеридемии [2].

Таблиця 1. Сывороточные показатели липидного спектра крови у больных со стабильной стенокардией, находившихся на лечении без статинов ($M \pm m$; $n = 30$)

Показатель	Группа контроля	До лечения	14 сут лечения	1 мес лечения
ОХС, ммоль/л	$3,97 \pm 0,09$	$5,77 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$5,85 \pm 0,12$ $P < 0,01$	$5,89 \pm 0,13$ $P < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,27 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,03$ $P < 0,05$	$1,06 \pm 0,03$ $P < 0,05$	$1,06 \pm 0,03$ $P < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$0,73 \pm 0,06$	$1,78 \pm 0,10$ $P < 0,01$	$1,82 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$1,86 \pm 0,10$ $P < 0,01$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,33 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04$ $P < 0,001$	$0,83 \pm 0,04$ $P < 0,001$	$0,84 \pm 0,05$ $P < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,44 \pm 0,13$	$3,92 \pm 0,10$ $P < 0,01$	$3,95 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$3,99 \pm 0,13$ $P < 0,01$
К, усл. ед.	$2,23 \pm 0,11$	$4,70 \pm 0,16$ $P < 0,001$	$4,76 \pm 0,18$ $P < 0,001$	$4,82 \pm 0,24$ $P < 0,001$

Примечание. P — уровень значимости при достоверном отличии показателей от таковых группы контроля.
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, К — коэффициент атерогенности.

Таблиця 2. Сывороточные показатели липидного спектра крови у больных со стабильной стенокардией в динамике лечения симвастатином ($M \pm m$; $n = 42$)

Показатель	Группа контроля	До лечения	14 сут лечения	1 мес лечения
ОХС, ммоль/л	$3,97 \pm 0,09$	$5,75 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$5,46 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$5,19 \pm 0,13$ $P < 0,01$; $P_1 < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,27 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,03$ $P < 0,01$	$0,87 \pm 0,04$ $P < 0,01$	$0,93 \pm 0,04$ $P < 0,01$
ТГ, ммоль/л	$0,73 \pm 0,06$	$2,45 \pm 0,19$ $P < 0,001$	$2,42 \pm 0,20$ $P < 0,001$	$2,42 \pm 0,20$ $P < 0,001$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,33 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,09$ $P < 0,001$	$1,09 \pm 0,09$ $P < 0,001$	$1,10 \pm 0,09$ $P < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,44 \pm 0,13$	$3,75 \pm 0,11$ $P < 0,001$	$3,44 \pm 0,14$ $P < 0,001$	$3,22 \pm 0,13$ $P < 0,001$; $P_1 < 0,05$
К, усл. ед.	$2,23 \pm 0,11$	$5,70 \pm 0,20$ $P < 0,001$	$5,24 \pm 0,21$ $P < 0,001$	$5,18 \pm 0,24$ $P < 0,04$

Примечание. P — уровень значимости при достоверном отличии показателей от таковых группы контроля;
 P_1 — от таковых до лечения.
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, К — коэффициент атерогенности.

Динамика показателей липидного обмена у больных с ОКС БП ST представлена в табл. 3. Следует отметить, что до лечения по основным показателям липидного спектра крови группы обследованных были сопоставимы. Уровень ОХС, ЛПНП, ТГ у пациентов с ОКС БП ST достоверно выше, а ЛПВП значимо ниже контроля ($P < 0,05$). Во II и III

группах больных отмечалось снижение ОХС, ХС ЛПНП по сравнению с контролем, соответствующими показателями до лечения и при терапии без статинов ($P < 0,05$), а также снижение ТГ по сравнению с контролем ($P < 0,05$).

За указанный период наблюдения влияния симвастатина на ЛПВП не отмечено. Полученные ре-

Таблиця 3. Сывороточное содержание показателей липидного спектра у больных с ОКС БП ST ($M \pm m$), ммоль/л

Показатель	Контроль (n = 15)	До лечения (n = 84)	Терапия без статинов, 1 мес (n = 20)	Симвастатин 20 мг, 1 мес (n = 26)	Симвастатин 40 мг, 1 мес (n = 38)
ОХС	$3,97 \pm 0,09$	$6,13 \pm 0,22^*$	$6,14 \pm 0,29^*$	$5,21 \pm 0,31^{*\&}$	$4,83 \pm 0,30^{*\&}$
ХС ЛПВП	$1,27 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,04^*$	$1,05 \pm 0,09^*$	$1,02 \pm 0,05^*$	$1,05 \pm 0,06^*$
ТГ	$0,73 \pm 0,06$	$2,33 \pm 0,44^*$	$1,88 \pm 0,26^*$	$1,84 \pm 0,29^*$	$1,27 \pm 0,18^{*\&}$
ХС ЛПНП	$2,44 \pm 0,13$	$4,02 \pm 0,15^*$	$4,24 \pm 0,27^*$	$3,34 \pm 0,25^{*\&}$	$3,52 \pm 0,15^{*\&}$

Примечания. * $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;
* $P < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до лечения;
& $P < 0,05$ по сравнению с терапией без статинов.

зультаты совпадают с данными исследования, ос-
 щенного A. James с соавторами [9] и Е.Н. Амо-
 совой с соавторами, которые не наблюдали дей-
 ствия симвастатина в дозе 20 и 60 мг на уровень
 ХС ЛПВП на 21-е сутки лечения [1].

Через 1 год наблюдения было оценено клини-
 ческое течение заболевания у пациентов с разны-
 ми формами ИБС. Анализ выживаемости пред-
 ставлен на рис. 1.

Полученные данные указывают на то, что большая
 часть неблагоприятных событий, регистрируемых в
 течение года, произошла на 6-м месяце после выпи-
 ски из стационара. Полученные результаты исследо-
 вания согласуются с данными Р.Т. Сайгитова и со-
 авторов, которые также отметили рост показателя
 летальности на 5-м и 8—10-м месяцах наблюдения
 [4]. Объяснением этому может быть снижение при-
 верженности к терапии либо прогрессирование за-
 болевания. Так, при выписке из стационара в тече-
 ние первого года наблюдения пациенты продолжали
 получать следующее лечение: ацетилсалициловая
 кислота — 140 (89,7%) человек, β-адреноблокато-
 ры — 78 (50%), ИАПФ — 81 (52%), нитраты — 61
 (40%), симвастатин — 58 (37,1%). Полученные дан-
 ные свидетельствуют о высокой приверженности к
 приему ацетилсалициловой кислоты, средней — к
 β-адреноблокаторам, и ИАПФ и низкой привержен-
 ности (менее 50%) — к приему симвастатина.

Уже через год наблюдения в группах пациентов,
 которые получали 20 и 40 мг симвастатина, наблю-

далось достоверное снижение комбинированной
 конечной точки ($P < 0,05$) (рис. 2). Полученные дан-
 ные соответствуют результатам исследования (4 S),
 в котором отмечено снижение риска развития ос-
 новных коронарных событий при лечении симвас-
 татином по сравнению с группой, пациентам кото-
 рой этот препарат не назначали ($P < 0,00001$) [11].
 Однако в исследовании (4 S) изначальная доза сим-
 вастатина была 20 мг, у части больных титрованная
 в течение шести месяцев до 40 мг.

Анализ по группам продемонстрировал досто-
 верное уменьшение количества случаев неблагопри-
 ятного течения заболевания в III группе по сравнению
 с I и II ($P < 0,05$) (рис. 3). Эти данные согласуются с
 результатами некоторых клинических исследова-
 ний, где установлено достоверное снижение уровня
 коронарной смерти ($P < 0,00001$) среди пациентов,
 получающих более интенсивную терапию статинами
 [3].

Также было проанализировано влияние различ-
 ных факторов на прогноз заболевания через
 12 мес наблюдения во всей группе обследованных.
 Учитывали такие факторы, как гипертоническая
 болезнь, ожирение, курение, возраст, пол, доза
 симвастатина. Результаты анализа представлены в
 табл. 4.

Исследование показало, что такие факторы, как
 гипертоническая болезнь, возраст и доза симвас-
 татина сказываются на отдаленном прогнозе забо-
 левания. Но более всего влияли на конечные точ-

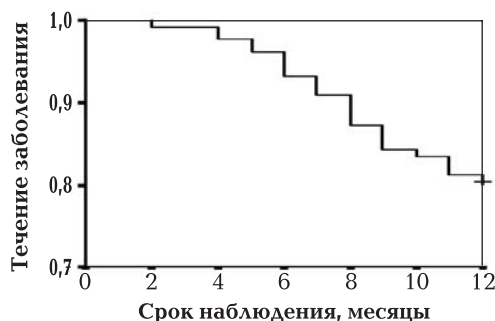


Рис. 1. Течение заболевания в течение 1 года наблюдения у пациентов с ИБС



Рис. 2. Осложненное течение заболевания в группах пациентов с ИБС, получавших и не получавших симвастатин

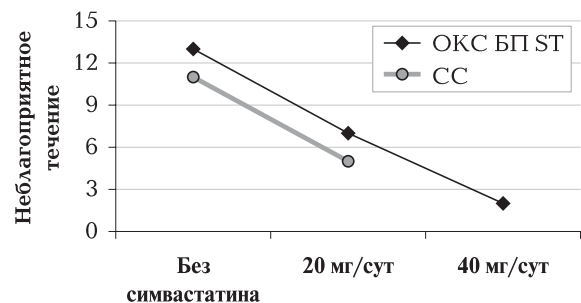


Рис. 3. Влияние дозы симвастатина на количество случаев неблагоприятного течения заболевания у больных со стабильной и нестабильной стенокардией

Таблица 4. Влияние факторов риска и дозы симвастатина на прогноз заболевания

Фактор	F	P
Возрастная категория (≥ 65 лет)	0,031	0,04
Пол	0,089	0,767
Наличие гипертонической болезни	2,158	0,07
Инфаркт миокарда в анамнезе	5,498	0,021
Курение	0,45	0,3
Ожирение	0,004	0,95
Доза симвастатина (20 и 40 мг/сут)	9,033	0,03

Примечание. P — достоверность различий; F — критерий.

ки гипертоническая болезнь и доза симвастатина. Так, у пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг/сут, достоверно было более благоприятное течение заболевания ($P = 0,003$).

ВИВОДИ

Через 1 мес лечения симвастатином в дозе 20 и 40 мг/сут снижаются показатели липидного спектра (ОХС, ТГ, ЛПНП), однако их величины оста-

ются выше целевых уровней, рекомендуемых Европейским обществом кардиологов.

К 6-му месяцу наблюдения неблагоприятных событий становится больше, что может быть связано с низким уровнем приверженности к терапии симвастатином.

Прием симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение года способствует уменьшению количества неблагоприятных событий.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н., Лазарев П.А., Ковалева И.С. и др. Сравнительная оценка влияния терапии разными дозами симвастатина на толерантность к физической нагрузке у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 6.— С. 19—23.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.— М.: Бином, 2002.— С. 551—619.
3. Рудык Ю.С. Статины с позиции доказательной медицины // Рациональна фармакотерапія.— 2006.— № 1.— С. 62—68.
4. Сайгутов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. Прогнозирование постгоспитальной летальности у мужчин и женщин, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома // Рос. кардиол. журн.— 2006.— № 3 (59).— С. 41—48.
5. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.— 2000.— Vol. 21.— P. 1406—1432.
6. Braunwald E., Antma E., Beasley J. et al. Guidelines ACC/AHA for treatment patients with unstable angina and myocardial infarction without ST segment elevation // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 1193—1209.
7. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. for the Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators.

Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // New Engl. Med. J.— 2004.— Vol. 350.— P. 1495—1504.

8. HPS Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.

9. James A., de Lemos A. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes // JAMA.— 2002.— Vol. 292.— P. 231.

10. Long-term Intervention with Pravastatin in Ishaemic Disease (LIPID) study group. Prevention on cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels // New Engl. J. Med.— 1998.— Vol. 339.— P. 1349—1357.

11. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S) // Lancet.— 1994.— Vol. 344.— P. 1383—1389.

12. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) investigators // Circulation.— 1999.— Vol. 100.— P. 230—235.

13. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekovitz M.D. et al. For the Myocardial Ischemia. Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL STUDY: A Randomized Controlled Trial // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 1711—1718.

ДОЗОЗАЛЕЖНІ ЕФЕКТИ СИМВАСТАТИНУ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Д.М. Калашник, Г.С. Ісаєва

Оцінено вплив різних доз симвастатину (20 та 40 мг/добу) на ліпідний спектр крові та клінічний перебіг ішемічної хвороби серця. Через 1 місяць терапії симвастатином у дозі 20 та 40 мг/добу спостерігалася тенденція до зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності. Встановлено збільшення кількості небезпечних подій до 6-го місяця терапії, що може бути наслідком зниження прихильності до призначеної терапії. Прийом симвастатину в дозі 40 мг/добу сприяє зменшенню комбінованої кінцевої точки.

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF SIMVASTATIN ON BLOOD LIPID SPECTRUM AND CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE

D.N. Kalshnik, A.S. Isayeva

The evaluation has been held for the effects of different doses of simvastatin (20 and 40 mg) blood lipids and clinical course of ischemic heart disease. After one month of therapy with simvastatin in a dose 20 or 40 mg the tendency to decrease of total cholesterol triglycerides and low density lipoproteins was observed. The increase of the adverse events number up to the 6th month of treatment has been established that may be the result of the decrease of patient's compliance. Therapy with 40 mg of simvastatin promoted the significant decrease of the combined end-point.