

На правах рукописи

ПЛИНЕР ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Андреев Аркадий Николаевич**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Оранский Игорь Евгеньевич**

Доктор медицинских наук **Перетолчина Татьяна Федоровна**

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «10» июня 2008 г. в 10-00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом – на сайте академии: www.usma.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И. Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие болезни сердечно-сосудистой системы относятся к группе социально-значимых заболеваний XXI века. По данным федеральной службы государственной статистики смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в течение последних десяти лет занимает первое место в структуре смертности по основным классам причин (Оганов Р.Г., 2003).

Многочисленные исследования прошлого десятилетия (4S, CARE, AFCAPS/TexCAPS, LIPID) доказали безусловную клиническую эффективность препаратов группы статинов в уменьшении риска смерти и развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и инсульта у больных хронической ИБС. Статины, в частности, аторвастатин, также проявили способность предупреждать атеротромботические осложнения (коронарная смерть, ОИМ, цереброваскулярные нарушения) у пациентов со стабильной стенокардией не менее эффективно, чем чрезкожные коронарные вмешательства (Pitt B и соавт., 1999).

Однако в последние годы стали появляться новые исследования, изучающие действие статинов, назначенных в первые несколько часов и суток с момента развития острого коронарного синдрома (ОКС). Так, исследование MIRACLE показало способность аторвастатина положительно влиять на течение ИБС в период обострения независимо от исходного уровня липидов (Schwartz G.G. и соавт., 2001). Испытание PROVE-IT продемонстрировало снижение риска смерти от всех причин, возникновения ОИМ, нестабильной стенокардии (НС), реваскуляризации миокарда и инсульта у пациентов с ОКС на 16% при снижении уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 1,6 ммоль/л. Полученные

данные по безопасности и эффективности статинов позволили говорить о назначении препаратов в раннем периоде развития ОКС.

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по лечению пациентов с ОКС без подъема ST от 2006 года комплекс неотложных лечебных мероприятий предусматривает назначение β -адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальция, антитромбоцитарных препаратов, прямых антикоагулянтов, проведение различных методов реваскуляризации. В главе, посвященной ведению больных в период стабилизации состояния, рекомендовано без промедления начинать гиполипидемическую терапию статинами, которые при длительном применении существенно снижают смертность и частоту осложнений у больных с высоким и средним уровнем ЛПНП. Также сказано о том, что прием статинов целесообразно начинать в период госпитализации по поводу ОКС, используя в качестве ориентира для выбора дозы уровни липидов в пробах крови, забранных при поступлении. Авторы рекомендаций говорят также о безопасности применения аторвастатина с первых дней развития ОКС без подъема ST (ред. Грацианский Н.А., 2006). Соответственно, статинотерапию целесообразно назначать в ранние сроки развития ОКС. Поводом к проведению нашей работы явились оставшиеся открытыми вопросы о том, следует ли применять препараты группы статинов независимо от исходного уровня общего холестерина (ОХС) или ЛПНП у всех больных с ОКС, в какой дозе в этом случае нужно начинать терапию статинами, как скоро переводить пациентов на поддерживающую схему терапии.

Цель исследования

Оценить плеiotропные эффекты аторвастатина на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным

синдромом, определить возможность воздействия на показатели липидного спектра.

Задачи

1. Провести анализ клинико-anamнестических особенностей пациентов с острым коронарным синдромом, выявить различия в клинических параметрах и лабораторно-инструментальных данных у этих больных в зависимости от исхода заболевания.

2. Оценить особенности динамики маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом.

3. Определить дополнительное влияние плеiotропных эффектов аторвастатина на снижение концентрации фактора фон Виллебранда и гомоцистеина. Выявить наличие противовоспалительного действия препарата по изменению значений С-реактивного белка.

4. Проследить динамику концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов, а также возможность достижения целевых значений по этим параметрам.

Научная новизна

Проведены исследования функциональной активности эндотелия у больных острым коронарным синдромом в динамическом разрезе по маркерам эндотелиальной дисфункции: фактору фон Виллебранда и гомоцистеину.

Оценена возможность позитивного влияния плеiotропных эффектов аторвастатина на стабилизацию процесса повреждения атеросклеротической бляшки.

Доказана целесообразность назначения статинов вне зависимости от исходного уровня липидного метаболизма.

Разработана тактика ведения больных ОКС, предполагающая снижение дозы аторвастатина вдвое.

Установлены новые закономерности динамики показателей эндотелиальной дисфункции на фоне базисной терапии, дополненной титруемым назначением аторвастатина.

Практическая значимость

Подтверждена безопасность назначения аторвастатина в дозе 40 мг и 20 мг у больных ОКС с первых суток госпитализации независимо от исходного уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Отмечена тенденция к нормализации показателей липидного спектра, маркеров эндотелиальной дисфункции и С-реактивного белка уже к 7 суткам терапии. Получено статистически достоверное подтверждение наличия положительной динамики общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и фактора фон Виллебранда у пациентов, принимающих аторвастатин. Выявлено достижение целевых уровней липидных параметров у подавляющего большинства больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ОКС имеют различные клинико-anamnestические характеристики и лабораторные показатели в зависимости от исхода заболевания в нестабильную стенокардию или в острый инфаркт миокарда.

2. Стандартное комплексное лечение ОКС вызывает значимое снижение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции уже к 7 суткам наблюдения.

3. Добавление аторвастатина к базисной терапии ОКС приводит к более выраженной динамике фактора фон Виллебранда, достоверность различий появляется к 14 дню лечения.

4. У больных ОКС аторвастатин в дозе 40 мг и 20 мг не оказывает существенного влияния на динамику концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка.

5. Назначение аторвастатина в начальной дозе 40 мг приводит к достоверному снижению концентрации ОХС и ЛПНП уже к 7 суткам терапии по сравнению с группой контроля, но количество случаев достижения целевых значений возрастает между 7 и 14 сутками лечения.

Апробация работы

Результаты работы доложены на научно-практической конференции «Новые направления в лечении острого коронарного синдрома» (г. Екатеринбург, МУ ЦГКБ №24, 18 декабря 2005г.), «Профилактика и лечение атеросклероза» (г. Екатеринбург, МУ ЦГКБ №24, 21 ноября 2007г.), на научно-практических конференциях научного общества молодых ученых и студентов «Сосудистая патология в XXI веке – от науки к практике» (г. Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава 21 декабря 2006г.), «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 16 апреля 2008г.)

Апробация диссертации состоялась 7.04.08 на заседании проблемной комиссии по кардиологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы врачей кардиологического отделения и палаты реанимации и интенсивной терапии МУ ЦГКБ №24, в учебный процесс для студентов 4-6 курсов лечебно-профилактического факультета, а также в работу интернов и ординаторов кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава г. Екатеринбурга.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 статья в рецензируемом журнале, рекомендованном ВАК Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материала и методов исследования, главы клинической характеристики пациентов, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 41 отечественный и 101 иностранный источник.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и 22 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования и формирование исследуемых групп

Первый этап работы – одномоментное исследование, в котором приняли участие пациенты с ОКС, поступившие в палату реанимации и интенсивной терапии ЦГКБ №24. Отбор больных в исследование осуществлялся согласно критериям включения и исключения. Таким образом, из 97 осмотренных пациентов первичный скрининг прошли 66 больных. У пациентов определялись клинико-anamнестические и лабораторные показатели в зависимости от эволюции ОКС в НС или ОИМ.

Второй этап работы – открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование, в которое было включено 58 больных с диагнозом ОКС. В момент поступления каждый больной случайным образом распределялся в контрольную группу, получающую стандартную базисную терапию (n=30) или группу пациентов, в дополнение к базисной терапии получавших аторвастатин (n=28). Рандомизация осуществлялась

методом конвертов.

Критерии включения в исследование:

1. Клиника ОКС – ангинозный приступ в покое не менее 15 минут.
2. Изменения на ЭКГ – смещения сегмента ST, превышающие 1 мм, в двух или более смежных отведениях; острая блокада левой ножки пучка Гиса; вновь развившийся патологический зубец Q; инверсия зубца T более 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R.
3. Биохимические маркеры: повышение уровня тропонина T более 0,1 нг\мл.

Критерии исключения:

4. Возраст более 75 лет.
5. Непереносимость статинов в анамнезе.
6. Прием статинов в течение последних трех месяцев.
7. Декомпенсированный сахарный диабет.
8. Выраженные нарушения функции печени и почек.
9. Хроническая сердечная недостаточность IV ФК.
10. Гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости.
11. Заболевания легких, сопровождающиеся III-IV ст. ДН.
12. Высокие уровни креатинфосфокиназы и трансаминаз (превышение нормы в два и более раз).
13. Сопутствующие инфекционные заболевания.
14. Беременность, лактация.

Критерии прекращения:

1. Плохая переносимость (диспептические явления, миалгии, парестезии, аллергические реакции и т.д.).
2. Повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз и креатинфосфокиназы в 10 и более раз на фоне лечения.

Методы исследования

На базе ЦГКБ №24 изначально всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включающий определение сахара, билирубина, аспарагинаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, общего белка, калия, натрия, общего холестерина, а также исследование ПТИ, АЧТВ, фибриногена, тропонина Т, липидного спектра. Инструментальные методы исследования включали: ЭКГ, ЭХО-КГ. Пациентам, прошедшим скрининговый отбор, дополнительно назначалось исследование фактора фон Виллебранда (фВФ), гомоцистеина (ГЦ), С-реактивного белка (СРБ). Изначально забор крови производился в первое утро с момента поступления пациента в стационар. Сразу после этого осуществлялась рандомизация больных методом конвертов на две группы: контрольную, получающую стандартную базисную терапию ОКС и основную группу, получавшую в дополнение к стандартной терапии аторвастатин в дозе 40 мг соответственно (рис. 1).

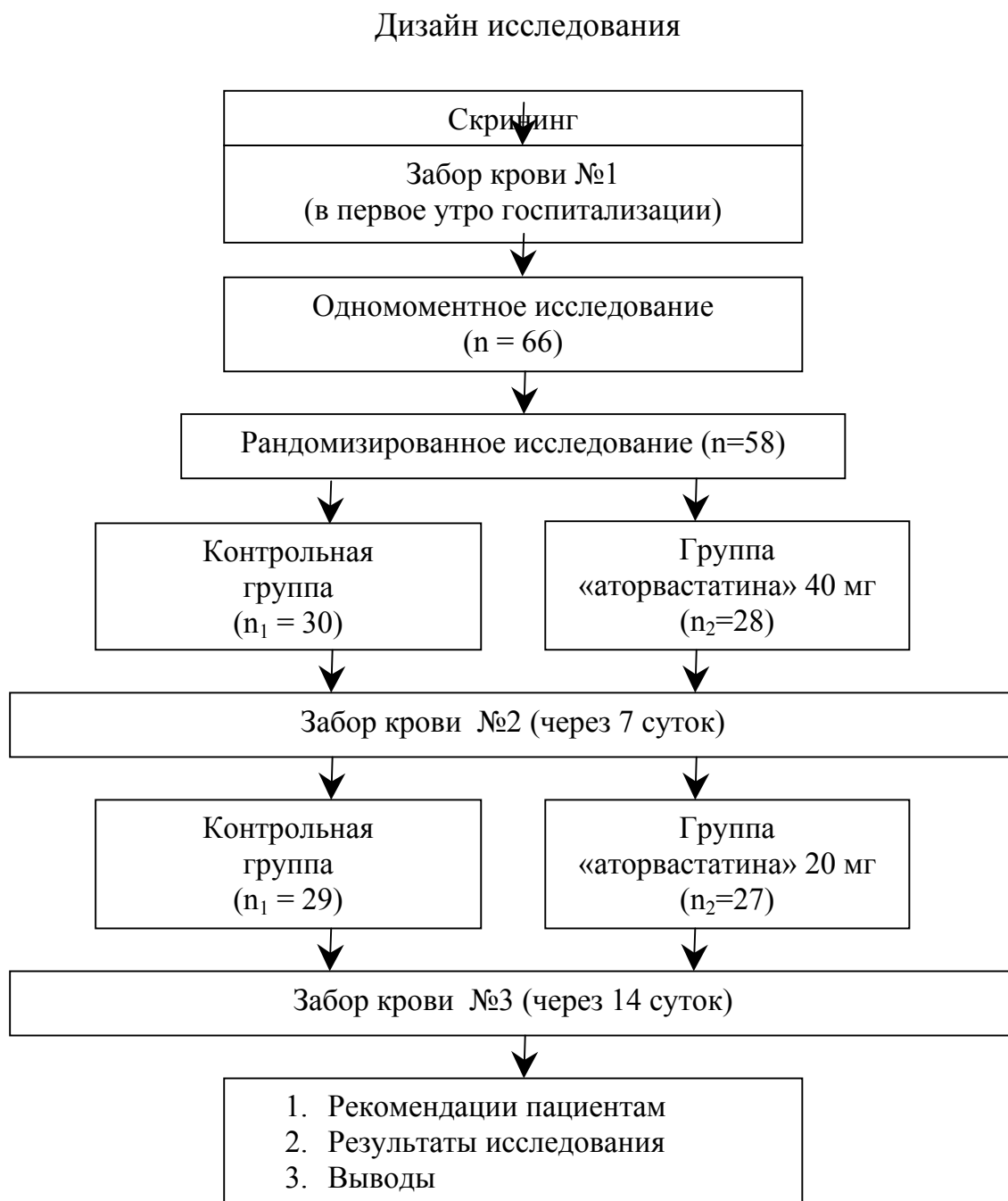
Во время госпитализации все больные находились на диете при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: стол №10.

Всем пациентам контрольной группы и группы «вмешательства» проводилась терапия ОКС в соответствии с рекомендациями ВНОК 2006г.

Пациенты группы «вмешательства» получали первые 40 мг аторвастатина в течение 36 часов с момента поступления (первый вечер после забора крови). В течение семи дней исследования доза статина составляла 40 мг, и следующих семи дней – 20 мг. Повторные заборы крови для определения липидного спектра, СРБ, фВФ, ГЦ, АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ проводились на 7 и 14 сутки с момента первого взятия крови.

После прекращения исследования больным обеих групп был рекомендован прием статинов с последующим контролем уровней липидных фракций и печеночных маркеров согласно рекомендациям ВНОК 2006 года.

Рисунок 1



Специальные методы исследования

1. Активность фВФ в центрифугированной плазме определялась методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom).

2. Концентрация ГЦ в плазме крови определялась методом ферментного иммунологического химического анализа (Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom).

3. Определение концентрации сердечного тропонина Т оценивалось с помощью количественного экспресс анализа (ROCHE CARDIAC, COBAS, Roche diagnostics GmbH).

4. Полуколичественный СРБ в сыворотке крови определялся методом латекс-агглютинации («Ольвекс Диагностикум») сыворотки больного с использованием антиСРБ-латекс суспензии.

5. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе («Ольвекс Диагностикум»). Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определялось по формуле Фридвальда: $ЛПНП = ОХС - ЛПВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л), где ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. Непрерывные переменные представлены Me (25 ÷ 75 перцентиль). При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение наблюдений до и после лечения внутри группы выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных

признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Первый этап – одномоментное исследование

Средний возраст 66 пациентов с ОКС, включенных в исследование, составил 61 год, среди них отмечалось практически равное соотношение полов: 47% мужчин и 53% женщин. Длительность ИБС у этих пациентов в среднем составляла 5 лет, у 65% имелась сопутствующая артериальная гипертензия, и в таком же проценте случаев отмечалась отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), 40% больных с ОКС являлись курильщиками, 33% страдали сахарным диабетом 2 типа. У 54% из общего числа больных с ОКС в течение суток была диагностирована НС, у 35% развивался ОИМ без зубца Q, у 11% - ОИМ с зубцом Q.

Все пациенты с ОКС были разделены на 2 группы: 36 больных с эволюцией в НС и 30 пациентов – в ОИМ. В ходе исследования было обнаружено, что пациенты с ОИМ в сравнении с больными НС относились к старшей возрастной группе (65 лет против 60 лет), имели более длительный анамнез по ИБС (6,5 лет против 4 лет) и по артериальной гипертензии (АГ) (13 лет против 10 лет), но различия не достигли статистической достоверности ($p > 0,05$).

Среди пациентов, имевших в исходе ОКС нестабильную стенокардию и ОИМ, также не было обнаружено достоверных различий в частоте встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета и ИМ в анамнезе ($p > 0,05$). Однако у больных ОИМ артериальная гипертензия встречалась у 73% пациентов, тогда как в группе НС – только у 58% больных, а ИМ в анамнезе присутствовал у 50% пациентов с ОИМ и только у 40% больных НС.

При оценке факторов риска ССЗ в группе пациентов с ОИМ было выявлено наличие достоверно более часто встречающейся отягощенной наследственности по ССЗ ($p=0,021$). Среди больных с инфарктами было больше курильщиков ($p=0,018$). Также оказалось, что в группе пациентов с ОИМ преобладают мужчины в отличие от группы больных НС ($p=0,053$).

По цифрам систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений группы не показали значимых различий, хотя у пациентов с ОИМ отмечалась тенденция к снижению артериального давления и учащению пульса в сравнении с больными НС.

При оценке маркеров эндотелиальной дисфункции: фВФ и ГЦ, а также показателей липидного метаболизма не было выявлено достоверных различий ($p>0,05$). В группе пациентов с ОИМ были отмечены немного более низкие значения фВФ, что вероятно, обусловлено включением фактора Виллебранда в процесс формирования тромба и его частичным расщеплением из системного кровотока.

Также наметилась тенденция к повышению значений СРБ у пациентов с более обширной зоной повреждения, однако достоверности достигнуто не было ($p>0,05$).

Было выявлено значительное повышение тропонина Т в группе пациентов с ОИМ по сравнению с больными НС, что явилось свидетельством наличия более выраженного резорбционно-некротического синдрома у пациентов этой группы ($p=0,000$).

При анализе ЭКГ, выполненных в день поступления пациентов в стационар, было обнаружено, что в группе больных ОИМ частота встречаемости желудочковой экстрасистолии ($p=0,011$) и блокады ЛНПГ ($p=0,052$) достоверно выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией. По частоте проявлений прочих нарушений ритма группы существенно не отличались между собой.

Второй этап – проспективное рандомизированное исследование

В дальнейшем исследовании приняло участие 58 больных ОКС, случайным образом рандомизированных на 30 человек контрольной группы, получавших стандартную базисную терапию, и 28 человек основной группы, в дополнение к стандартному лечению принимавших аторвастатин в дозе 40 мг.

По клинико-anamnestическим показателям и структуре распределения исходов ОКС между группами сравнения не было обнаружено достоверных отличий.

Исходные лабораторные и инструментальные параметры, оценивавшиеся после прохождения больными процедуры рандомизации, как и назначенное в первые сутки лечение также существенно не отличались между пациентами контрольной и основной групп.

Пять больных с ОКС (2 больных контрольной группы и 3 больных группы «аторвастатина») в течение первых 3 суток госпитализации были в неотложном порядке переведены в МУ ЦГКБ «Новая больница» с целью проведения коронароаортографии. Из них 4 больным (1 больному контрольной группы и 3 больным группы «аторвастатина») было выполнено стентирование пораженных артерий. В случае проведения коронарных вмешательств к лечению добавляли клопидогрел на срок не менее 12 месяцев. При этом прием исследуемого препарата у пациентов группы «вмешательства» не прекращался, и после проведения чрезкожного коронарного вмешательства пациенты возвращались в кардиологическое отделение ЦГКБ №24.

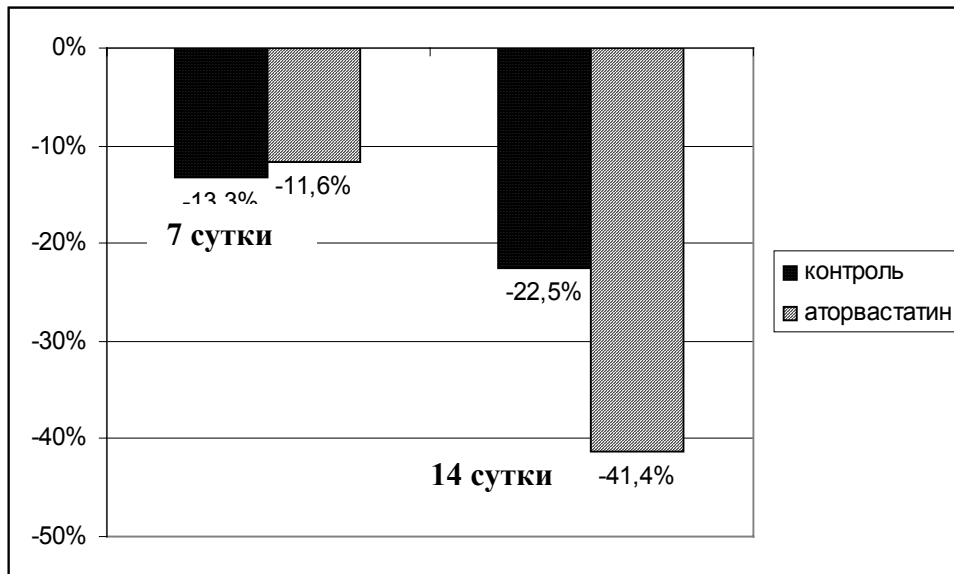
Всего из исследования выбыло 3 пациента: один летальный исход в группе контроля, один летальный исход и одна отмена препарата у пациента в группе «аторвастатина». Летальный исход у обоих пациентов явился следствием трансмурального ИМ, осложненного фибрилляцией

желудочков у пациента в группе контроля, и осложненного разрывом миокарда у больного в группе «аторвастатина». Вторым выбывшим пациентом в группе «аторвастатина» преждевременно завершил исследование по причине повышения концентрации печеночных маркеров более 3 норм. При дальнейшем обследовании у этого пациента был обнаружен описторхоз.

По данным нашего исследования полноценная базисная терапия, проводимая пациентам группы контроля, привела к достоверному внутригрупповому снижению концентрации фВФ со 179,0% в момент поступления до 155,2% на 7 сутки ($p=0,000$) и до 138,8% на 14 сутки исследования ($p=0,000$). Еще более выраженная положительная динамика концентрации фВФ наблюдалась в группе «активного вмешательства» (рис. 2). На фоне первой недели базисной терапии, сочетающейся с назначением аторвастатина в дозе 40 мг/сут, концентрация маркера снизилась со 177,4% до 156,9% ($p=0,000$). На второй неделе исследования положительная динамика по снижению показателя стала еще более яркой: к 14 суткам исследования концентрация фВФ достигла 104,0% ($p=0,000$).

Рисунок 2

Внутригрупповая динамика концентрации фВФ в группах сравнения

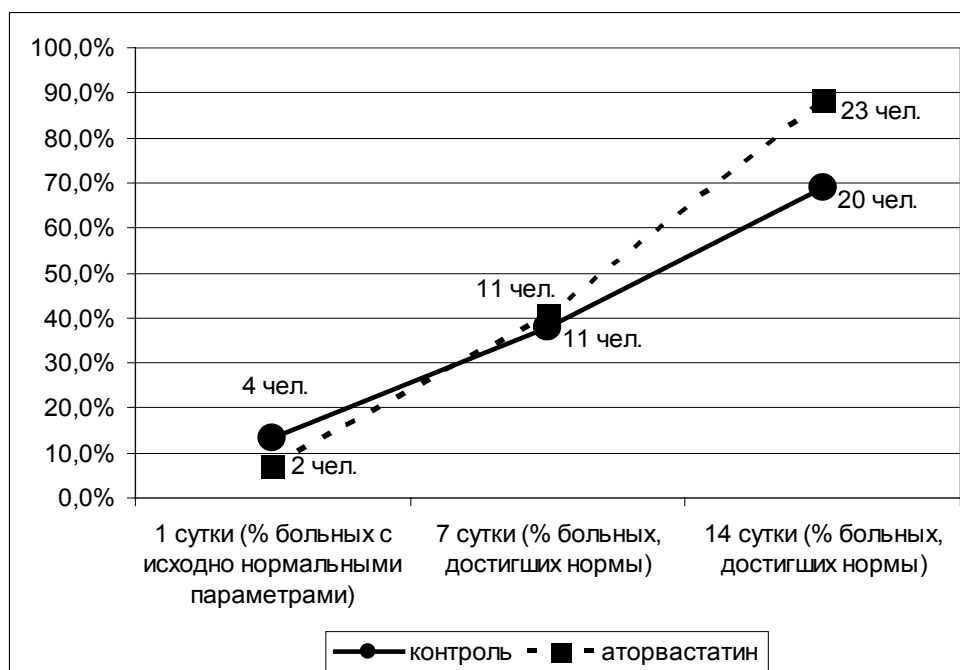


При оценке межгрупповых различий в концентрации фВФ было обнаружено, что на первой неделе исследования достоверных различий в значении параметра выявлено не было, но к 14 дню госпитализации в группе «вмешательства» концентрация фВФ была ниже на 25% от значения контрольной группы ($p=0,038$).

В группе контроля изначально 4 пациента имели нормальные показатели фВФ, тогда как на 7 сутки их количество увеличилось до 11 человек, а на 14 сутки – до 20 человек. В группе «аторвастатина» изначально имелось 2 пациента с исходно нормальными показателями маркера, на 7 сутки у 11 пациентов значения показателя пришли к норме, а к 14 суткам исследования уже 23 человека показали нормальные результаты (рис. 3).

Рисунок 3

Процент достижения целевых значений фВФ в исследуемых группах



В нашем исследовании повышение концентрации ГЦ более 15 мкмоль/л отмечалось у 83% пациентов контрольной группы и у 89% больных группы «вмешательства». На момент начала исследования медиана концентрации ГЦ в группе контроля составляла 18,5 мкмоль/л, в основной группе – 18,4 мкмоль/л. На фоне базисной терапии в контрольной группе была отмечена положительная внутригрупповая динамика показателя: к 7 суткам исследования концентрация ГЦ снизилась до 16,2 мкмоль/л ($p=0,001$), к 14 суткам – до 11,2 мкмоль/л ($p=0,000$). В группе «аторвастатина» отмечено более значительное снижение показателя: до 16,1 мкмоль/л ($p=0,001$) на 7 сутки и до 11,1 мкмоль/л ($p=0,000$) на 14 сутки. В связи с тем, что скорость изменения показателя была хорошо выражена в каждой из групп, межгрупповые отличия проявились неярко: на 7 сутки исследования разница в показателях составила 0,6%, на 14 сутки – 0,9% в пользу основной группы, различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

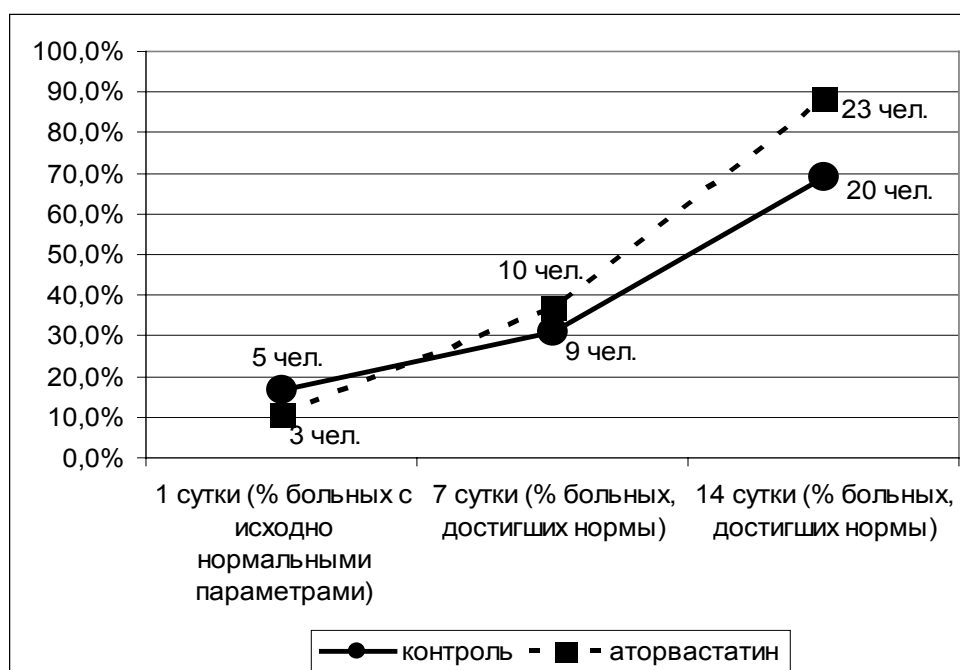
Нормальные значения ГЦ на 1 сутки имели лишь 5 человек контрольной и 3 человека основной группы. На фоне базисной терапии

пациентов контрольной группы было отмечено достижение оптимальной концентрации у 9 человек на 7 сутки и у 20 человек на 14 сутки. В группе «аторвастатина» была отмечена еще более значительная положительная динамика показателя: к 7 суткам 10 человек достигли значения 15 мкмоль/л, к 14 суткам – 23 больных имели нормальные показатели (рис. 4).

По данным нашего исследования снижение концентрации СРБ наблюдалось в каждой из групп наблюдения. В группе контроля снижение показателя произошло с 24 мг/л в первый день до 18 мг/л (на 25%) на 7 сутки, затем в течение последующих 7 суток исследования концентрация СРБ сохранилась на отметке 18 мг/л. Внутригрупповые различия достигли статистической значимости уже на 7 сутки ($p=0,032$) и усилились к 14 суткам наблюдения ($p=0,016$). В группе «аторвастатина» значение СРБ снизилось с 24 мг/л в первые сутки до 18 мг/л (на 25%) на 7 сутки и до 16 мг/л (на 33%) на 14 сутки.

Рисунок 4

Процент достижения целевых значений ГЦ в исследуемых группах



Здесь также была отмечена внутригрупповая динамика к 7 суткам исследования ($p=0,007$), усилившаяся к 14 суткам ($p=0,000$), (табл. 1). При оценке межгрупповых различий было установлено снижение концентрации СРБ в основной группе относительно группы контроля на 11,1% к 14 суткам исследования, но различия не достигли статистической значимости в связи с выраженной дисперсией показателя ($p=0,765$).

Таблица 1

Внутригрупповая динамика СРБ (мг/л) у больных ОКС

Значение	Контрольная группа	Группа «аторвастатина»
1 сутки, СРБ (мг/л)	24,0 (13,5 ÷ 45,0)	24,0 (18,0 ÷ 54,0)
7 сутки, СРБ (мг/л)	18,0 (12,0 ÷ 36,0)	18,0 (8,3 ÷ 22,5)
7 сутки, Δ , %	-25,0	-25,0
7 сутки, P (Wilcoxon)	0,032	0,007
14 сутки, СРБ (мг/л)	18,0 (6,0 ÷ 24,0)	16,0 (6,0 ÷ 24,0)
14 сутки, Δ , %	-25,0	-33,3
14 сутки, P (Wilcoxon)	0,016	0,00007

Превышение целевых показателей по ОХС было отмечено у 20 человек контрольной группы (66,7%) и 21 человека основной группы (75,0%), по ЛПНП – у 23 человек (76,6%) и 24 человек (85,7%) соответственно. Снижение концентрации ЛПВП менее целевых значений среди женщин наблюдалось у 11 представительниц (68,8%) контрольной группы и у 9 (75,0%) – группы «аторвастатина», а среди мужчин – у 7 (50,0%) и 9 (56,3%) человек соответственно. По ТГ превысили целевые значения 17 человек (56,7%) группы контроля и 14 человек (50,0%) основной группы (табл. 2).

Таблица 2

Количество пациентов с превышением нормальных показателей липидного обмена в каждой из групп наблюдения при первом исследовании

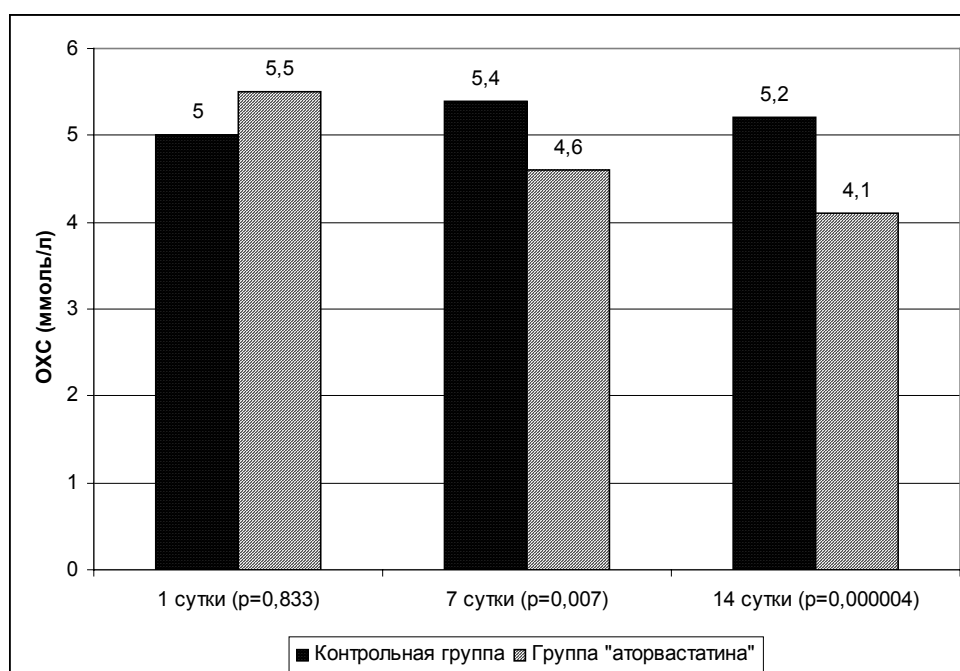
Параметр	Контроль (n ₁ =30)	Аторвастатин (n ₂ =28)	χ^2	P
ОХС > 4,5 ммоль/л	20 (66,7%)	21 (75,0%)	0,49	0,486
ЛПНП > 2,5 ммоль/л	23 (76,6%)	24 (85,7%)	0,77	0,380
ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин	7 (50,0%) (из 14 мужчин)	9 (56,3%) (из 16 мужчин)	0,12	0,732
ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин	11 (68,8%) (из 16 женщин)	9 (75,0%) (из 12 женщин)	0,13	0,717
ТГ > 1,7 ммоль/л	17 (56,7%)	14 (50,0%)	0,26	0,611

Терапия аторвастатином в дозе 40 мг привела к снижению уровня ОХС с 5,5 ммоль/л до 4,6 ммоль/л на 7 сутки (p=0,002) и в дозе 20 мг - до 4,1 ммоль/л на 14 сутки (p=0,000). В первые 7 суток произошло снижение показателя ОХС на 16,1%, а в целом за 14 суток он снизился на 25,5%. В группе контроля наблюдалась тенденция к небольшому увеличению показателя ОХС: с 5,0 ммоль/л в первый день до 5,4 ммоль/л на 7 сутки и до 5,2 ммоль/л на 14 сутки исследования, внутригрупповая динамика не

была значимой. Достоверный липидснижающий эффект от применения аторвастатина наступил уже на 7 сутки исследования ($p=0,007$), межгрупповое снижение показателя относительно контрольной группы составило 15,1%. Этот эффект стал еще более выраженным к 14 суткам исследования ($p=0,000$) – процент снижения ОХС относительно группы контроля вырос до 21,2% (рис. 5).

Рисунок 5

Сравнение динамики ОХС на 1, 7 и 14 сутки исследования

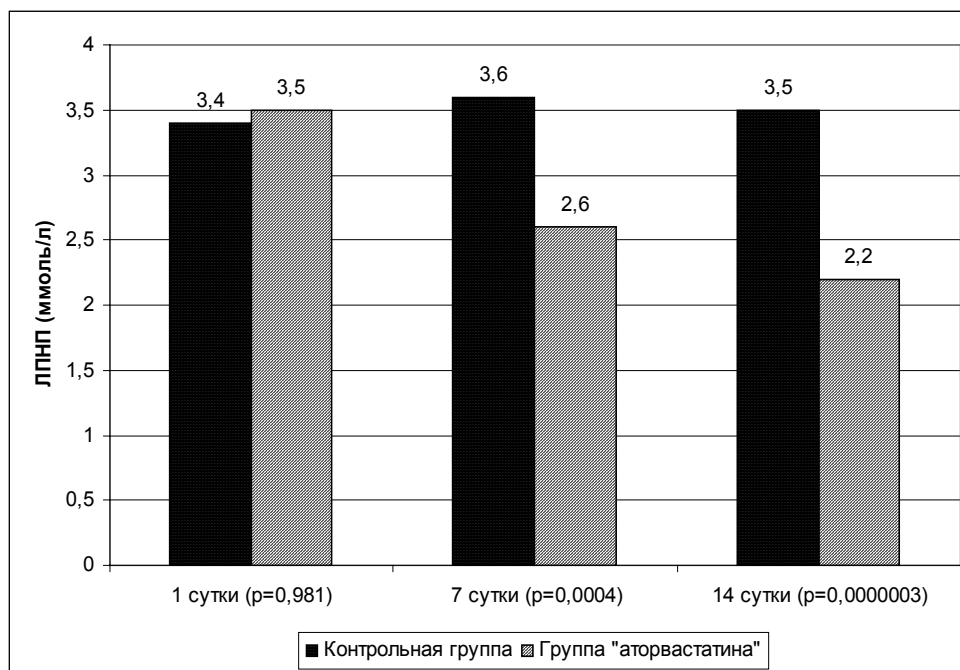


Также была отмечена положительная динамика по уменьшению концентрации ЛПНП в группе пациентов, принимавших аторвастатин. При оценке внутригрупповой динамики ЛПНП было отмечено снижение концентрации показателя с 3,5 ммоль/л до 2,6 ммоль/л в течение первой недели исследования ($p=0,000$), и до 2,2 ммоль/л в течение второй ($p=0,000$). В группе контроля концентрация ЛПНП на 1 сутки составила 3,4 ммоль/л, на 7 сутки - 3,6 ммоль/л, и 3,5 ммоль/л на 14 сутки, то есть не было отмечено существенной динамики показателя. В связи с этим была заметна выраженная межгрупповая динамика: на 7 сутки исследования

разница в показателях составила 27,8% ($p=0,000$), на 14 сутки – 37,1% ($p=0,000$) (рис. 6).

Рисунок 6

Сравнение динамики ЛПНП на 1, 7 и 14 сутки исследования



Была отмечена незначительная тенденция к повышению концентрации ЛПВП с 1,0 ммоль/л на 1 и 7 сутки до 1,1 ммоль/л на 14 сутки, в то время как в контрольной группе концентрация показателя снизилась с 1,1 ммоль/л в первые сутки до 1,0 ммоль/л на 7 и 14 сутки. Внутригрупповое повышение ЛПВП на 9,1% в группе «аторвастатина» оказалось недостоверным ввиду малого объема выборки и выраженной дисперсии показателя. В первые сутки исследования имелся небольшой дисбаланс показателя – значения были на 9,1% ниже в группе «аторвастатина», но достоверных различий между группами не отмечалось ($p=0,518$). Межгрупповая разница значений ЛПВП к 14 суткам составила 10,0%, но она также оказалась недостаточно значимой ($p=0,065$).

В группе «аторвастатина» было отмечено снижение концентрации ТГ с 1,7 ммоль/л до 1,6 ммоль/л на 7 сутки терапии (5,9%) ($p=0,727$), и до

1,3 ммоль/л на 14 сутки (23,5%) ($p=0,151$). В группе контроля значение показателя на 14 сутки было равно исходному – 1,8 ммоль/л, наблюдалось небольшое статистически недостоверное снижение его на 7 сутки до 1,6 ммоль/л (4,1%). Межгрупповые различия ко второй неделе составили 27,8%, но статистической достоверности также достигнуто не было ($p=0,153$).

ВЫВОДЫ

1. Из общего числа больных острым коронарным синдромом при равной степени выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с эволюцией в ОИМ от 37% до 70% чаще выявляются факторы риска ССЗ; у них в 3 раза чаще возникают эпизоды нарушения ритма с повреждением проводящей системы левого желудочка, доля больных, имеющих повышенную концентрацию тропонина Т в 5,2 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими в исходе нестабильную стенокардию.

2. Комплексное лечение острого коронарного синдрома вызывает значимое снижение концентрации показателя фактора фон Виллебранда и гомоцистеина в группе контроля к 7 суткам исследования и еще более проявляется к 14 суткам: фактор фон Виллебранда снижается на 13% и 23%, гомоцистеин – на 12% и 40% соответственно.

3. Добавление субмаксимальных доз аторвастатина достоверно усиливает действие базисной терапии на динамику показателя фактора фон Виллебранда: снижение концентрации к 7 суткам достигает 12%, к 14 суткам – 41%, достоверность различий появляется к 14 суткам исследования ($p=0,038$).

4. Средние дозы аторвастатина в течение 14-дневного периода исследования не оказывают существенного дополнительного влияния на снижение концентрации гомоцистеина и С-реактивного белка.

5. Раннее назначение аторвастатина в дозе 40 мг приводит к достоверному снижению концентрации ОХС и ЛПНП, дальнейшее уменьшение дозы препарата до 20 мг вызывает замедление темпов абсолютного уменьшения концентрации показателей, но сопровождается достижением целевых уровней этих параметров у 80% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия аторвастатином в дозе 40 мг в течение 7 дней с последующим снижением до 20 мг в течение последующих 7 дней у больных ОКС может быть рекомендована с целью стабилизации атеросклеротической бляшки и модификации липидного метаболизма.

2. После стабилизации состояния пациента рекомендовано выбирать дозу статина в соответствии с концентрацией ОХС и ЛПНП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Место аторвастатина в комплексной терапии острого коронарного синдрома / Т.П. Плинер, Е.В. Давыдова, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, М.С. Ибрагимов // Госпитальный вестник. – 2007. - №3-4(16). – С.49-53.

2. Некоторые особенности лечения острого коронарного синдрома / Т.П. Плинер, Е.В. Давыдова, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, М.С. Ибрагимов // Госпитальный вестник. – 2007. - №3-4(16). – С.53-56.

3. Новые направления в терапии острого коронарного синдрома. Опыт применения «понижающей схемы» назначения аторвастатина и симвастатина / Т.П. Плинер, Е.В. Давыдова, М.С. Ибрагимов, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина // Уральский медицинский журнал . – 2008. – №2(42). – С.95-100.

4. Плинер Т.П. Сравнительная оценка различных эффектов статинов в комплексной терапии ОКС / Т.П. Плинер, Е.В. Давыдова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 63-й всероссийской науч.- практ. конф молодых учёных и студентов с международным участием.- Екатеринбург, 2008.- С69-71.

5. Некоторые особенности клинико-anamнестических и лабораторных параметров с острым коронарным синдромом в зависимости от эволюции заболевания в нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда / Т.П. Плинер, Е.В. Давыдова, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, М.С. Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. науч. статей / Под ред. А.Н. Андреева. – Екатеринбург: изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава. – 2008. – С. 144-152.

6. Пути повышения эффективности терапии острого коронарного синдрома / Е.В. Давыдова, Т.П. Плинер, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, М.С. Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. науч. статей / Под ред. А.Н. Андреева. – Екатеринбург: изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава. – 2008. – С. 42-49.

7. Особенности лечения острого коронарного синдрома, фокус на эндотелиальную дисфункцию / Е.В. Давыдова, Т.П. Плинер, А.Н. Андреев, Л.П. Ходыкина, М.С. Ибрагимов // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. науч. статей / Под ред. А.Н. Андреева. – Екатеринбург: изд-во ГОУ ВПО УГМА Росздрава. – 2008. – С. 49-54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АСТ – аспарагинаминотрансфераза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
БСК – болезни системы кровообращения
ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов
ГЦ – гомоцистеин
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
НС – Нестабильная стенокардия
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОХС – общий холестерин
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СРБ – С-реактивный белок
фВФ – фон Виллебранда фактор
 χ^2 – хи-квадрат

ПЛИНЕР ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 18.04.2008 г.

