

Бишк.

На правах рукописи

КЕРИМКУЛОВА Алина Суйунтбековна

**Влияние длительной терапии ловастатином на миокардиальное,
сосудистое ремоделирование и ишемию миокарда у больных
с коронарной болезнью сердца и дислипидемией**

14.00.06. – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Бишкек – 2006

Работа выполнена на кафедре терапевтических дисциплин №2 КРСУ на базе Национального центра кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Миррахимов Эркин Мирсаидович

Официальные оппоненты: профессор, доктор медицинских наук
Сарыбаев Акпай Шогайбович

доктор медицинских наук
Сабиров Ибрагим Самижонович

Ведущая организация: ФГУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Росздрава, г. Москва, Россия

Защита состоится 23 сентября 2006г. в 10 ч 00 мин на заседании диссертационного совета Д.730.001.02 Кыргызско-Российского Славянского Университета по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Кыргызско-Российского Славянского Университета (720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул.Киевская, 44)

Автореферат разослан 22 сентября 2006г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Бримкулов Н.Н.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
ВИР	- время изоволюмического расслабления
ВСА	- внутренняя сонная артерия
ВЭМ	- велоэргометрическая проба
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ЖЭС	- желудочковые экстрасистолы
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка (толщина)
ИА	- индекс атерогенности
ИИ	- индекс ишемии
ИМ	- инфаркт миокарда
ИММЛЖ	- индексированная масса миокарда левого желудочка
ИМТ	- индекс массы тела
КБС	- коронарная болезнь сердца
КДОЛЖ	- конечный диастолический объем левого желудочка
КДРЛЖ	- конечный диастолический размер левого желудочка
КСОЛЖ	- конечный систолический объем левого желудочка
КСРЛЖ	- конечный систолический размер левого желудочка
ЛВП-ХС	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛЖ	- левый желудочек
ЛНП-ХС	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЛП	- левое предсердие
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
ММП	- матричные металлопротеиназы
НСА	- наружная сонная артерия
ОСА	- общая сонная артерия
ОХ	- общий холестерин
САД	- систолическое АД
СВЭ	- суправентрикулярные экстрасистолы
ТГ	- триглицериды
ТИМ	- толщина комплекса интима-медиа
УО	- ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ЭКГ	- электрокардиография
ЭХОКГ	- эхокардиография
NO	- оксид азота
RI	- резистивный индекс
Vd	- скорость кровотока в диастолу
Vs	- скорость кровотока в систолу



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания удерживают лидирующие позиции в причинах смертности и инвалидизации населения большинства стран мира (Geisler T., Bhatt D.L., 2004; Hague W., Forder P., Simes J., et al., 2003). Так, по данным Всемирной Организации Здравоохранения во всем мире почти каждая третья смерть происходит от заболеваний сердечно-сосудистой системы (Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N.B., 2004). Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных патогенезу, клинике, диагностике и поиску эффективных лечебных мероприятий, заболевания сердца и сосудов остаются основной причиной смерти и инвалидизации населения. В настоящее время в условиях неуклонного роста кардиоваскулярной заболеваемости особую озабоченность вызывает коронарная болезнь сердца (КБС), которая занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой смертности (Миррахимов М.М., Айтбаев К.А., Мураталиев Т.М., 2001).

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний не обошла стороной и наше государство. Так, с 1991 по 1995 год смертность от болезней системы кровообращения увеличилась на 23% (Джумагулова А.С., Миррахимов Э.М., 1997). Согласно статистическим данным в Кыргызстане в настоящее время сердечно-сосудистой патологии отводится 1 место в структуре общей смертности, что составляет 43% от всех случаев смертей (Мейманалиев Т.С., 2002).

Как известно, развитие и прогрессирование атеросклероза и его осложнений зависит в большей степени от уровня холестерина сыворотки крови, что обусловило целенаправленный поиск и разработку лекарственных препаратов, влияющих на содержание и метаболизм липидов. Среди разнообразных групп медикаментозных средств, обладающих гиполипидемическим действием, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) оказались самыми эффективными препаратами, стабильно снижающими уровень холестерина крови (Downs J.R., Clearfield M., Weiss S., et al., 1998; Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al., 1996). В то же время получено множество данных о том, что действие статинов представляет собой нечто большее, чем только снижение уровня липидов в крови. Было показано, что лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы сопровождается улучшением клинического течения КБС, уменьшением повторных инфарктов миокарда (ИМ) (фатальных и нефатальных), снижением общей и коронарной смертности (Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, 2005). Так, в исследовании РТТ (Pravastatin Turkish Trial) раннее использование правастатина в качестве дополнительного средства при ИМ привело к достоверному снижению встречаемости стенокардии в течение последующих 6 месяцев наблюдения. Значимое сокращение частоты ИМ при лечении статинами доказано целой когортой крупнейших рандомизированных клинических исследований: CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), PLAC-I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries), REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study). Снижение частоты ИМ

отмечалось в среднем на 24%, 25%, 50% и 42% соответственно (Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al., 1996; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Pitt B., Manchini G.B.J., Ellis S.G., et al., 1995; Jukema J.W., Brusckhe A.V.G., van Boven A.J., et al., 1995). Более того, в крупном исследовании AVID на фоне терапии статинами достоверно уменьшился относительный риск общей (36%) и коронарной (на 39%) смертности (Mitchell L.B., Powell J.L., Gillis A.M., et al., 2003).

В настоящее время ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы продолжают подвергаться невероятно интенсивному изучению. Возрастающий интерес к статинам объясняется малой изученностью их дополнительных благоприятных, так называемых «плейотропных» эффектов (Liao J.K., Laufs U., 2005). Среди плейотропных свойств особый клинический интерес вызывает влияние статинов на сосудистое, миокардиальное ремоделирование, антиишемическое и антиаритмическое воздействие.

Миокардиальное и сосудистое ремоделирование проявляется увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), интерстициальным фиброзом, диастолической дисфункцией, повышением напряжения стенки левого желудочка (ЛЖ) и тесно связано с нарастанием риска желудочковых аритмий, внезапной смерти. Однако, несмотря на обилие множества данных о плейотропных эффектах статинов многие вопросы остаются на сегодняшний день нераскрытыми. В этой связи изучение влияния статинов на миокардиальное, сосудистое ремоделирование и ишемию миокарда безусловно оправдано, поскольку открывает новые перспективы лечения атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

Ловастатин представляет собой ингибитор ГМГ-КоА редуктазы первого поколения. Его несомненная гиполипидемическая эффективность доказана многочисленными клиническими исследованиями. Однако, несмотря на свой «преклонный» возраст ловастатин не потерял своего значения и в настоящее время. Так, проведенные фармакоэкономические исследования в США доказали снижение стоимости лечения без ущерба для эффективности и серьезного роста побочных проявлений (Fugit R.V., Resch N.D., 2000). Это означает, что благодаря более приемлемой стоимости ловастатин может оказаться доступным для пациентов с невысокими доходами, что немаловажно в сложных экономических условиях Кыргызстана.

Таким образом, высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности во всем мире и в Кыргызстане обуславливают необходимость продолжать исследования, посвященные лечению заболеваний, ассоциирующихся с атеросклерозом. Особую актуальность приобретают изучение эффективности лечения ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, исследование их дополнительных плейотропных свойств, связанных с влиянием на сосудистый, миокардиальный ремоделинг, ишемию миокарда при длительной терапии КБС.

Цель исследования.

Изучить влияние ловастатина на миокардиальное, сосудистое ремоделирование и ишемию миокарда у больных КБС и дислипидемиями.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Оценить структурно – функциональные изменения миокарда ЛЖ у больных с КБС и дислипидемией при 12-месячном приеме ловастатина.
2. Оценить состояние экстракраниального отдела сонных артерий в результате длительного лечения ловастатином у пациентов с КБС и дислипидемией.
3. Изучить влияние 12-месячной липидснижающей терапии ловастатином на миокардиальную ишемию у больных с КБС и дислипидемией.
4. Изучить возможный антиаритмический эффект ловастатина у больных с КБС и дислипидемией.
5. Изучить влияние 12-месячной терапии ловастатином у больных с КБС и дислипидемией на клиническое течение заболевания.

Научная новизна.

1. 12-месячное применение ловастатина у больных с КБС и дислипидемией замедляет структурно-функциональные изменения миокарда, которые выражаются в улучшении систолической функции ЛЖ.
2. Длительное лечение ловастатином у больных с КБС и дислипидемией по данным велоэргометрической пробы (ВЭМ) и 24 ч ЭКГ мониторинга оказывает четкий антиишемический эффект.
3. Выявлен достоверный опосредованный антиаритмический эффект 12-месячной терапии ловастатином у больных с КБС и дислипидемией.

Практическая ценность работы.

1. Выявленные структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ у больных с КБС и дислипидемией на фоне лечения статинами, обосновывают необходимость их раннего назначения с учетом не только гиполипидемического эффекта, наряду с другими медикаментозными и немедикаментозными вмешательствами.
2. Использование ультразвукового исследования экстракраниального отдела сонных артерий при лечении ловастатином позволяет оценить не только выраженность атеросклероза периферических артерий, но и проводить мониторинг эффективности гиполипидемической терапии.
3. 12-месячная терапия ловастатином у больных с КБС и дислипидемией оказывает достоверный антиишемический эффект.
4. При практическом использовании ловастатина у больных с КБС и дислипидемией необходимо учитывать их опосредованное антиаритмическое воздействие.

Положения диссертации, вынесенные на защиту.

1. Длительная терапия ловастатином у больных с КБС и дислипидемией вызывает структурно-функциональные изменения миокарда в виде замедления нарастания индексированной массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и улучшения систолической функции ЛЖ;
2. 12-месячное лечение ловастатином у больных с КБС и дислипидемией тормозит прогрессирование атеросклероза экстракраниального отдела сонных артерий и может быть использовано для оценки эффективности терапии;

3. Длительная терапия ловастатином у больных с КБС и дислипидемией оказывает достоверный антиишемический эффект;
4. 12-месячное лечение ловастатином у больных с КБС и дислипидемией оказывает определенный опосредованный антиаритмический эффект.
5. Оценка клинической эффективности лечения ловастатином, кроме учета гиполипидемического действия, возможна при измерении в динамике ТИМ сонных артерий.

Внедрение в практику.

Результаты исследования внедрены в практику клинических отделений Национального Центра Кардиологии и Терапии при МЗ КР.

Апробация работы.

Проведена межотделенческая апробация работы в НЦКиТ (07.07.2006г.), основные положения диссертации доложены и обсуждены на V Конгрессе Ассоциации кардиологов стран СНГ и Ассоциации кардиологов Узбекистана (Ташкент, 2005), конференции в рамках «Миррахимовских чтений» (Бишкек, 2006г), на XII научно-практической конференции молодых ученых КГМА (Бишкек, 2006г), научно-практической конференции молодых ученых КРСУ (Бишкек, 2006).

Публикации, рационализаторские предложения.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 12 журнальных статей, 1 в виде тезиса доклада, получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 116 страницах машинописи. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования главы с изложением результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 7 рисунками. Библиография включает 259 источников литературы, в том числе 252 иностранных наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

В исследование было включено 83 пациента с КБС и дислипидемией в возрасте от 42 до 65 лет (средний возраст составил $54,3 \pm 6,5$ лет). Диагноз КБС верифицировался по общепринятым критериям, основанных на данных клинического обследования, включавшего опросник Роуза, электрокардиографию (ЭКГ), ЭХОКГ, ВЭМ, суточное Холтеровское ЭКГ мониторингирование. Всеми пациентами было оформлено письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения в исследование были: стабильная КБС (на момент начала исследования); возраст обследуемых от 40 до 65 лет; наличие дислипидемии; дислипидемию признавали при уровнях ОХ более 5,2 ммоль/л, и/или ЛНП-ХС более 2,58 ммоль/л, и/или ЛВП-ХС – менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л – у женщин, и/или ТГ – выше 1,69 ммоль/л (АТР III, 2001).

Критериями исключения из исследования являлись: острый коронарный синдром (на момент начала исследования), сердечная недостаточность II ФК (NYHA) и выше, артериальное давление (АД) выше 170/100 мм.рт.ст, отклонения со стороны ЭКГ в виде гипертрофии ЛЖ с изменениями сегмента ST, острые и хронические заболевания печени, увеличение уровня печеночных ферментов (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз), сахарный диабет I типа, заболевания щитовидной железы, применение кортикостероидных и эстрогенных препаратов, применение липидкорректирующих медикаментов в течение 2 месяцев до начала исследования, уровень ТГ выше 4,8 ммоль/л.

Протокол исследования включал:

1. Клиническое обследование с выявлением факторов риска, измерением АД, роста, веса, индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$. Диагноз КБС устанавливался на основании комплексного клинического и лабораторно – инструментального обследования.
2. Лабораторные анализы: липидный спектр (ОХ, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС, ТГ), трансаминазы (АСТ, АЛТ), сахар крови натощак. Уровни ОХ, ЛВП-ХС, ТГ определялись фотометрическим методом на биохимическом анализаторе Sinchron CX4-DELTA фирмы «Beckman» США. Содержание ЛНП-ХС, вычислялось по формуле W. Friedwald: $ЛНП-ХС = ОХ - ((ТГ / 2,2) + ЛВП-ХС)$. Также вычислялся индекс атерогенности (ИА) по формуле: $ИА = (ОХ - ЛВП-ХС) / ЛВП-ХС$.
3. Исходно, через 6 и 12 месяцев пациентам были проведены: ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, Эхокардиография (ЭХОКГ) и Доплер-ЭХОКГ, 24 ч ЭКГ мониторинг, велоэргометрическая проба (ВЭМ), дуплексное сканирование сонных артерий.
4. ВЭМ проводилась через 72 ч после отмены антиангинальных препаратов, на велоэргометре «Tunturi» с использованием непрерывного, ступенчатого возрастающего вида нагрузок, по стандартному протоколу Bruce (Froelicher V.F., 1987). Оценивали продолжительность непрерывной работы (ПР, мин), пороговую мощность нагрузки (ПМ, Вт), «двойное произведение» (ДП, усл.ед.), индекс ишемии (ИИ). ДП вычисляли по формуле (Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Марцевич С.Ю., и др., 1985): $ДП = (САД \times ЧСС) / 100$. ИИ вычислялся по формуле: $ИИ = A \times B \times C$, где А – степень депрессии сегмента ST (мм), В – продолжительность депрессии сегмента ST (мин), С – количество отведений, в которых регистрировалась депрессия сегмента ST. Кроме того, оценивалось наличие, характер и продолжительность нарушений ритма (желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), эпизоды би-, тригеминии, суправентрикулярные экстрасистолы (СВЭ), пароксизмы мерцания предсердий) и проводимости.
5. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий проводилось на эхокардиографе Philips-SD 800 с линейным датчиком 7,5 МГц. Исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, проксимальный, средний и дистальный отделы общей сонной артерии (ОСА); бифуркация ОСА, проксимальная треть внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной

сонной артерии (НСА) справа и слева. Атеросклеротической бляшкой считалось локальное увеличение ТИМ более 1,3 мм. Оценивались локализация, протяженность, характеристика (плотность, поверхность и гомогенность) атеросклеротических бляшек (при их обнаружении). Степень стенозирования сосуда определялась согласно критериям рандомизированного исследования ECST (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991). Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) измерялась в средней трети, по задней стенке ОСА в местах, свободных от атеросклеротических бляшек. Там же измерялся диаметр ОСА и оценивались скоростные характеристики кровотока.

6. После установления диагноза все пациенты соблюдали гиполипидемическую диету по АТР III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). Через 6 недель больных рандомизировали на 2 группы: 1 группа – на фоне гиполипидемической диеты назначалась стандартная антиагрегантная и антиангинальная терапия; 2 группа – базовое лечение, сходное с 1-й, дополнялось приемом ловастатина (20-60 мг/сут). Исходная доза ловастатина («Мевакор» фирмы MERCK & CO, США) составила 20 мг/сут. Через 6 недель приема препарата повторно определялись липидный спектр, АСТ, АЛТ. При достижении целевого уровня ЛНП-ХС больные продолжали принимать 20 мг/сут ловастатина. В противном случае суточная доза препарата увеличивалась до 40 мг с повторным проведением лабораторного исследования через 6 недель (12-я неделя). Если целевой уровень ЛНП-ХС не удавалось достичь, то суточная доза ловастатина увеличивалась до 60 мг, с последующим контролем липидного спектра и трансаминаз через 6 недель (18-я неделя).

Исходно, через 6 и 12 месяцев дополнительно анализировались следующие показатели: количество приступов стенокардии и вызовов кареты скорой помощи;

В конце 12-месячного периода наблюдения регистрировались «конечные точки», включавшие: новые случаи ИМ; эпизоды нестабильной стенокардии; мозговой инсульт (под мозговым инсультом понимали случаи острого нарушения мозгового кровообращения без разграничения ишемических и геморрагических инсультов); смертельные случаи от КБС; внезапную смерть от неизвестной причины.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы приложения Microsoft – Statistica. При оценке нормальности распределения методом Бернулли все переменные имели параметрическое распределение. Для установления достоверности различий при сравнении результатов использовался t-критерий Стьюдента. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Критерием достоверности считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.0. Общая характеристика пациентов.

В исследование включено 84 пациента с КБС и дислипидемией в возрасте от 42 до 65 лет (средний возраст составил $54,3 \pm 6,5$ лет). Среди обследованных

было 37 женщин и 47 мужчин. 1 пациент выбыл из исследования в связи с переменной постоянной места жительства. Закончили исследование 83 пациента.

Диагноз КБС устанавливался на основании тщательного клинического и лабораторно-инструментального обследования, описанного в предыдущем разделе. Давность заболевания составила $2,83 \pm 1,9$ лет.

Наиболее частой сопутствующей патологией среди всех обследованных пациентов было выявлено повышенное АД (у 52 (62,6%)); 17 (20,5%) человек перенесли ИМ в анамнезе, у 11 (13,2%) был сахарный диабет 2 типа в фазе компенсации. 15 (18,1%) пациентов на момент обследования являлись курильщиками со стажем курения более 1 года. Средний ИМТ составил 28,4.

Пациенты получали следующие группы препаратов: бета-блокаторы (44 (53,01%) больных), антагонисты кальция (25 (30,1%) больных), нитраты (13 (15,6%) больных), ингибиторы АПФ (26 (31,3%) больных).

Средние показатели липидного спектра и трансаминаз у обследованных пациентов были следующими: ОХ – 5,98 ммоль/л, ТГ – 2,51 ммоль/л, ЛВП-ХС – 1,01 ммоль/л, ЛНП-ХС – 3,86 ммоль/л; АСТ – 25,7 МЕ/Л, АЛТ – 24,9 МЕ/Л.

После рандомизации обследованные пациенты были распределены по группам: 1 группа (контрольная, $n=39$), 2 группа (больные, получавшие ловастатин, $n=44$). Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	1 группа ($n=39$) (контроль)	2 группа ($n=44$) (ловастатин)	p
Возраст (лет)	$53,1 \pm 7,3$	$52,8 \pm 4,7$	нд
Муж / жен	22 / 17	24 / 20	нд
АГ	24 (61,5%)	28 (63,6%)	нд
Курильщики	7 (17,9%)	8 (18,1%)	нд
ИМТ, кг/м ²	$28,2 \pm 7,2$	$28,6 \pm 3,1$	нд
Сахарный диабет II типа	5 (12,8%)	6 (13,6%)	нд
Бета-адреноблокаторы	21 (53,8%)	23 (52,3%)	нд
Антагонисты кальция	12 (30,8%)	13 (29,5%)	нд
Нитраты	6 (15,4%)	7 (15,9%)	нд
Ингибиторы АПФ	12 (30,8%)	14 (31,8%)	нд
ОХ (ммоль/л)	$6,01 \pm 0,92$	$5,96 \pm 1,07$	нд
ТГ (ммоль/л)	$2,54 \pm 0,87$	$2,48 \pm 0,92$	нд
ЛВП-ХС (ммоль/л)	$1,02 \pm 0,21$	$1,01 \pm 0,19$	нд
ЛНП-ХС (ммоль/л)	$3,89 \pm 0,72$	$3,83 \pm 0,94$	нд
АСТ (МЕ/Л)	$23,5 \pm 5,22$	$24,8 \pm 5,30$	нд
АЛТ (МЕ/Л)	$25,6 \pm 4,41$	$26,0 \pm 4,61$	нд

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; нд – не достоверно.

На момент включения в исследование по возрастным, клинико-биохимическим параметрам, получаемой основной антиангинальной, антиагрегантной терапии и таким факторам риска КБС, как курение, избыточная масса тела, наследственность, наличие сахарного диабета, существенных различий между группами не выявлено (табл. 1).

2.0. Гиполипидемический эффект ловастатина.

У пациентов обеих групп в исходных лабораторных анализах обнаруживались нарушения липидного спектра в виде повышения уровня ОХ, ЛНП-ХС, ТГ и понижения ЛВП-ХС (табл.2).

Таблица 2

Динамика липидных показателей в исследуемых группах

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
ОХ	6,01±0,92	6,38±1,1	5,96±1,07	4,47±1,24**
ЛНП-ХС	3,89±0,72	3,92±0,81	3,83±0,94	2,57±0,87**
ЛВП-ХС	1,02±0,21	1,06±0,32	1,01±0,19	1,14±0,21
ИА	6,09±1,2	6,05±0,9	6,11±1,61	4,47±1,6**
ТГ	2,54±0,87	2,51±1,12	2,48±0,92	2,02±0,86*
АСТ	23,5±5,22	22,03±4,13	24,8±5,30	26,2±4,91
АЛТ	25,6±4,41	26,2±5,07	26,0±4,61	26,9±3,13

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ – различия достоверны при сравнении с исходными данными.

По исходным значениям липидного спектра и трансаминаз пациенты сравниваемых групп не различались. Через 6 недель лечения проводился контроль показателей: лабораторного обследования (липидный спектр, АСТ, АЛТ), объективного клинического осмотра с определением ИМТ, объемов талии, бедер, измерением гемодинамических параметров (АД, частоты сердечных сокращений).

По окончании указанного периода в группе пациентов, принимавших ловастатин по 20 мг/сут, обнаружилось, что только у 25 (56,8%) из них ЛНП-ХС был снижен до искомого целевого уровня (2,5 ммоль/л). В то же время 19 (43,2%) больным суточную дозу препарата увеличили до 40 мг, поскольку уровень ЛНП-ХС у них не достиг целевого показателя. Затем через 6 недель повторно был определен липидный спектр, в частности уровень ЛНП-ХС. При приеме 40 мг/сут ловастатина только у 2 (4,5%) больных целевой уровень ЛНП-ХС не был достигнут, поэтому дозу препарата увеличили до 60 мг/сут. Таким образом, в среднем к 12-й неделе лечения ловастатином удалось добиться желаемой концентрации ЛНП-ХС, рекомендованной АТР III.

Из табл. 2 видно, что через 12 месяцев в группе пациентов, получавших ловастатин, в среднем снизились уровни ОХ на 26,7%, ЛНП-ХС – на 32,8%, ИА – на 26,8% ($p < 0,001$); концентрация ТГ уменьшилась на 17,8% ($p < 0,01$). Динамика ЛВП-ХС оказалась недостоверной, хотя отмечалась тенденция к

увеличению данного показателя. В то же время в контрольной группе динамика изучаемых показателей липидного спектра крови (ОХ, ЛНП-ХС, ЛВП-ХС, ТГ) была недостоверной (табл. 2).

3.0. Динамика состояния экстракраниального отдела сонных артерий при лечении ловастатином

Результаты дуплексного сканирования экстракраниального отдела сонных артерий представлены в табл.3.

Исходно среди вошедших в обследование 83 больных у 23 (58,9%) пациентов из 1-й группы, и у 27 (61,3%) из 2-й группы при дуплексном сканировании сонных артерий обнаружены атеросклеротические бляшки. Среднее количество атером в 1-й группе было $1,01 \pm 0,75$, во 2-й группе - $1,16 \pm 0,73$. Среди исходных показателей ТИМ в систолу, диастолу, справа и слева в обеих группах статистически значимых различий не обнаружено. Сравнимые группы были также сопоставимы по параметрам кровотока (V_s , V_d , s/d , RI), количеству атеросклеротических бляшек.

Таблица 3

Динамика параметров дуплексного сканирования сонных артерий в сравниваемых группах до и после лечения

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
Справа				
ТИМ _s , см	$0,058 \pm 0,009$	$0,059 \pm 0,018$	$0,057 \pm 0,013$	$0,054 \pm 0,02^*$
ТИМ _d , см	$0,061 \pm 0,012$	$0,060 \pm 0,011$	$0,063 \pm 0,014$	$0,060 \pm 0,03^*$
V_s , см/с	$40,9 \pm 11,3$	$39,77 \pm 9,38$	$41,7 \pm 8,25$	$41,2 \pm 10,57$
V_d , см/с	$11,9 \pm 3,59$	$11,2 \pm 4,61$	$12,1 \pm 3,07$	$11,6 \pm 2,84$
s/d	$3,49 \pm 0,5$	$3,61 \pm 0,7$	$3,54 \pm 0,68$	$3,91 \pm 0,95$
RI	$0,71 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,08$
Слева				
ТИМ _s , см	$0,058 \pm 0,009$	$0,059 \pm 0,012$	$0,059 \pm 0,015$	$0,056 \pm 0,02^*$
ТИМ _d , см	$0,061 \pm 0,012$	$0,064 \pm 0,013^*$	$0,062 \pm 0,014$	$0,059 \pm 0,018^*$
V_s , см/с	$40,9 \pm 11,3$	$41,2 \pm 9,14$	$41,70 \pm 8,25$	$40,81 \pm 8,25$
V_d , см/с	$11,9 \pm 3,59$	$10,78 \pm 2,76$	$12,11 \pm 3,07$	$13,24 \pm 2,64$
s/d	$3,49 \pm 0,5$	$3,62 \pm 0,5$	$3,54 \pm 0,68$	$3,31 \pm 0,75$
RI	$0,71 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,09$
Справа, слева				
Площадь бляшек, см ²	$0,201 \pm 0,12$	$0,205 \pm 0,13$	$0,205 \pm 0,12$	$0,201 \pm 0,17$
Количество бляшек	$1,01 \pm 0,75$	$1,02 \pm 0,38$	$1,16 \pm 0,73$	$1,16 \pm 0,68$

Примечание: * - $p < 0,05$ – при сравнении исходных с 12-месячными показателями в обеих группах.

Повторное дуплексное сканирование сонных артерий было проведено 82 пациентам через 12 месяцев. 1 пациент с контрольной группы выбыл из исследования. При сопоставлении данных во 2-й группе у больных, получавших ловастатин, выявлено достоверное уменьшение ТИМ сонных артерий с $0,057 \pm 0,013$ до $0,054 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). В то же время при оценке скоростных параметров кровотока достоверных изменений V_s , V_d , s/d , RI среди пациентов обеих групп не обнаружено. Кроме того, при сопоставлении таких показателей, как общее количество и площадь атеросклеротических бляшек достоверных изменений не выявлено (табл.3).

4.0. Влияние длительной терапии ловастатином на миокардиальное ремоделирование

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ в данном исследовании анализировался комплекс эхокардиографических параметров. Динамика их применения представлена в табл.4. В группе больных, получавших стандартную терапию, по сравнению со второй группой, дополнительно принимавших ловастатин, наблюдалось определенное достоверное увеличение таких объемных параметров ЛЖ, как КДО и КСО ЛЖ ($p < 0,05$).

В то же время во 2-й группе больных, получавших ловастатин, наблюдались изменения противоположной направленности: увеличения параметров КДО и КСО ЛЖ не выявлено. Динамика данных показателей в группе ловастатина была недостоверной, хотя отмечалась тенденция к уменьшению размеров полости ЛЖ: КДОЛЖ (мл) снизился со $122,4 \pm 28,5$ до $116,7 \pm 16,3$ ($p = 0,2$), КСОЛЖ (мл) – с $37,7 \pm 12,9$ до $36,4 \pm 9,4$ ($p = 0,1$) (табл.4.).

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функции ЛЖ в исследуемых группах

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
КДО, мл	$121,8 \pm 21,2$	$123,7 \pm 17,7^*$	$122,4 \pm 24,5$	$116,7 \pm 16,3$
КСО, мл	$37,8 \pm 6,9$	$40,6 \pm 6,8^*$	$37,7 \pm 8,4$	$36,4 \pm 7,3$
КДР, см	$4,86 \pm 0,3$	$4,97 \pm 0,4^{**}$	$4,81 \pm 0,79$	$4,8 \pm 0,72$
КСР, см	$3,1 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3^*$	$2,93 \pm 0,69$	$3,03 \pm 0,34$
ФВ _{Симпсон} (%)	$61,1 \pm 3,4$	$60,04 \pm 6,4$	$59,8 \pm 8,04$	$62,9 \pm 4,43^{**}$
ММЛЖ, г	$146,5 \pm 28,9$	$151,8 \pm 29,7$	$144,1 \pm 35,6$	$135,5 \pm 43,4$
ИММЛЖ	$77,4 \pm 12,2$	$80,6 \pm 13,6^*$	$77,5 \pm 9,7$	$74,6 \pm 10,4$
E, м/с	$0,62 \pm 0,12$	$0,61 \pm 0,1$	$0,64 \pm 0,15$	$0,65 \pm 0,18$
A, м/с	$0,59 \pm 0,11$	$0,6 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,11$	$0,57 \pm 0,12$
E/A	$0,98 \pm 0,19$	$0,97 \pm 0,23$	$0,97 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,21$
ВИР, с	$0,090 \pm 0,02$	$0,092 \pm 0,01$	$0,089 \pm 0,01$	$0,089 \pm 0,01$

*- $p < 0,05$; ** - $p = 0,01$.

При анализе сократительной способности миокарда исследовалась ФВ (по методу Симпсона). ФВ у пациентов 1-й группы составляла $61,2 \pm 3,4$, во 2-й группе - $59,8 \pm 8,04$ (табл.4), т.е. достоверных различий в исходных показателях

систолической функции ЛЖ между сравниваемыми больными не было. Между тем, по окончании 12-месячного периода в 1-й группе отмечалось недостоверное снижение ФВ. В то же время во 2-й группе, на фоне терапии ловастатином, выявлено улучшение систолической функции ЛЖ в виде достоверного увеличения ФВ ЛЖ ($p=0,01$) (табл. 4).

Оценка параметров диастолической функции ЛЖ (Е, А, Е/А, ВИР) за 12-месячный период наблюдения как в 1-й группе, так и во второй не выявила каких-либо достоверных изменений.

Одновременно с оценкой объемных параметров и сократительной способности миокарда ЛЖ проводился анализ и структурно-функциональных показателей, таких, как ММЛЖ и ИММЛЖ в динамике годичного наблюдения (табл.4.).

В контрольной (в 1-й группе) наряду с нарастанием объемных параметров отмечалось также достоверное увеличение ИММЛЖ с $77,4 \pm 12,2$ до $80,6 \pm 13,6$ ($p < 0,05$) (табл.4.). Между тем, ММЛЖ имела только тенденцию к увеличению.

В то же время динамика ИММЛЖ и ММЛЖ у пациентов 2-й группы, получавших ловастатин в течение 1 года, была недостоверной, хотя отмечалась тенденция к уменьшению этих показателей (рис.1.).

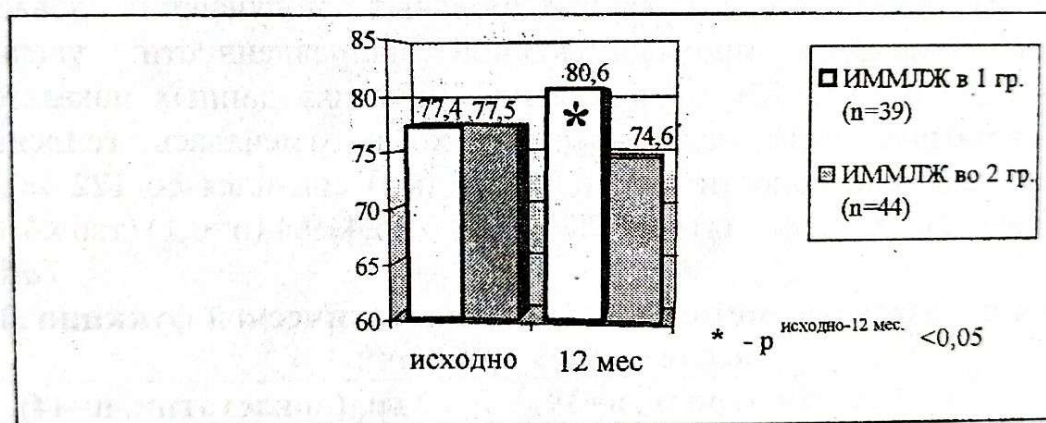


Рис.1. Динамика ИММЛЖ ($г/м^2$) в группах

5.0. Оценка антиишемического эффекта ловастатина при его 12-месячном применении

Антиишемическое влияние ловастатина оценивалось путем проведения ВЭМ проб и суточного ЭКГ мониторинга. Тестам с физической нагрузкой подверглись 83 пациента. Динамика параметров нагрузочных тестов представлена в табл. 5.

Среди пациентов обеих групп по результатам исходных ВЭМ проб у 47 (56,6%) больных была выявлена стенокардия напряжения ФК II, у 36 (43,4%) – стенокардия напряжения ФК III.

Анализ показателей ВЭМ у пациентов 2-й группы после 12 месячного приема ловастатина обнаружил достоверное уменьшение длительности загрудинной боли с $2,7 \pm 0,96$ до $1,41 \pm 0,62$ мин. ($p < 0,01$). Кроме того, выявлено изменение таких ЭКГ параметров ишемии, как степень депрессии сегмента ST (с $1,12 \pm 0,34$ до $0,81 \pm 0,19$ мм; $p < 0,05$) и продолжительность депрессии сегмента

ST (с $2,16 \pm 0,67$ до $1,04 \pm 0,46$ мин.; $p < 0,01$). Наряду с вышеуказанными изменениями в анализируемой группе отмечалось достоверное уменьшение числа ЭКГ-отведений, в которых фиксировалась ишемическая депрессия сегмента ST (с $2,18 \pm 0,72$ до $1,31 \pm 0,67$; $p < 0,05$). Расчет ИИ показал достоверное снижение данного показателя (с $5,8 \pm 4,9$ до $2,7 \pm 1,5$ усл.ед.; $p < 0,05$). Также выявлено нарастание METs (с $4,42 \pm 0,6$ до $4,78 \pm 0,7$ ME; $p < 0,05$) (табл.5).

Таблица 5

Динамика показателей ВЭМ в группах

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
ООВР (кДж)	$20,8 \pm 9,6$	$20,7 \pm 7,1$	$20,59 \pm 9,6$	$21,01 \pm 12,9$
Пороговая мощность, Вт	$71,9 \pm 14,5$	$71,3 \pm 11,2$	$71,1 \pm 16,9$	$75,0 \pm 17,3^*$
Продолжительность работы, мин	$5,32 \pm 1,35$	$5,31 \pm 1,14$	$5,21 \pm 1,81$	$5,96 \pm 1,76^*$
САД макс., мм.рт.ст.	$190,5 \pm 18,7$	$191,3 \pm 21,4$	$192,7 \pm 23,2$	$188,2 \pm 20,2$
ДАД макс., мм.рт.ст.	$100,5 \pm 11,3$	$101,6 \pm 8,5$	$100,9 \pm 10,1$	$98,4 \pm 7,5$
ЧСС макс.	$145,9 \pm 11,4$	$145,1 \pm 10,5$	$146,7 \pm 13,9$	$148,4 \pm 12,5$
ДП макс., у.е.	$271,3 \pm 42,1$	$270,7 \pm 33,5$	$270,7 \pm 58,7$	$279,4 \pm 39,8$
METs, ME	$4,43 \pm 0,9$	$4,41 \pm 1,1$	$4,42 \pm 0,6$	$4,78 \pm 0,7^*$
Длительность боли, мин	$1,21 \pm 0,91$	$1,23 \pm 1,01$	$2,7 \pm 0,96$	$1,41 \pm 0,62^*$ *
Степень \downarrow с.ST, мм	$1,07 \pm 0,18$	$1,10 \pm 0,23$	$1,12 \pm 0,34$	$0,81 \pm 0,19^*$
Продолжительность \downarrow с.ST, мин	$2,5 \pm 0,72$	$2,5 \pm 0,94$	$2,16 \pm 0,67$	$1,04 \pm 0,46^*$ *
Число отведений с \downarrow с.ST	$2,6 \pm 0,49$	$2,7 \pm 0,67$	$2,18 \pm 0,72$	$1,31 \pm 0,67^*$
ИИ, усл.ед.	$5,9 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,87^{**}$

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - различия достоверны при сравнении с исходными данными.

Обнаруженное достоверное уменьшение параметров миокардиальной ишемии сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке и проявилось в увеличении ПМ (в Вт) и ПР (в мин.) ($p < 0,05$).

В то же время сопоставление данных ВЭМ в контрольной группе, проведенных через 12-месячный период, не выявлено достоверной динамики результатов: продолжительность и степень депрессии сегмента ST, ИИ существенно не изменились (табл.5).

Наряду с ВЭМ пробой антиишемический эффект ловастатина оценивался по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Суточное ЭКГ мониторирование проведено 83 пациентам. Параметры суточного профиля Холтеровского ЭКГ мониторирования представлены в табл.6. Исходно сравниваемые группы пациентов не различались между собой по количеству и продолжительности эпизодов ишемии миокарда. В группе вмешательства с ловастатином у 24 (54,5%) больных обнаружены эпизоды депрессии сегмента

ST. Из них у 19 (79,2%) выявлены безболевые, а у 5 (20,8%) – болевые эпизоды ишемии миокарда. В контрольной группе всего эпизоды депрессии сегмента ST выявлены у 21 (53,8%) обследованного. Среди них у 16 (76,2%) наблюдались безболевые, у 5 (23,8%) – болевые эпизоды (табл. 6).

Через 12 месяцев наблюдения повторный анализ данных суточного ЭКГ мониторингирования в контрольной группе не выявил достоверной динамики количества (подсчитывалось общее число эпизодов депрессии сегмента ST, в том числе и эпизоды безболевой ишемии миокарда) и продолжительности эпизодов ишемии миокарда (суммарная продолжительность депрессии сегмента ST в мин., среди них – и безболевые эпизоды).

Таблица 6

Встречаемость и динамика эпизодов ишемии миокарда по данным суточного ЭКГ мониторингирования у исследуемых групп больных

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
Общее количество эпизодов в сутки	3,85±1,02	3,79±0,84	3,91±0,97	2,64±0,7*
безболевых	2,76±0,63	2,69±0,83	2,84±0,69	1,64±0,7*
болевых	1,51±0,33	1,64±0,42	1,81±0,61	1,47±0,6*
Суммарная продолжительность эпизодов в сутки, мин	18,1±6,3	18,3±7,1	17,8±5,1	10,9±3,7*
безболевые эпизоды	12,47±2,6	11,78±2,14	12,31±2,15	7,85±2,13*
болевые эпизоды	3,72±1,13	3,81±1,05	3,94±1,13	2,67±0,94*
Глубина депрессии сегмента ST, мм	1,25±0,49	1,30±0,31	1,37±0,55	1,12±0,43*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - различия достоверны при сравнении с исходными данными.

В то же время у пациентов 2-й группы длительное лечение ловастатином оказало благоприятное влияние на параметры миокардиальной ишемии. Так, по сравнению с исходными данными сократилось общее количество эпизодов депрессии сегмента ST на 32,48% ($p < 0,05$). Кроме того, в группе годовичного вмешательства с ловастатином отмечено достоверное сокращение суммарной продолжительности эпизодов миокардиальной ишемии на 38,7%. Из них – сокращение болевых эпизодов отмечено на 32,4%, безболевых – на 38,4% ($p < 0,05$).

В то же время анализ записей повторного суточного ЭКГ мониторингирования, проведенного в контрольной группе, не выявил статистически значимых изменений (табл.6).

6.0. Оценка антиаритмического эффекта ловастатина при его 12-месячном применении.

Оценка антиаритмического эффекта ловастатина при его 12-месячном применении проводилась путем анализа данных ВЭМ проб и суточного ЭКГ

мониторирования исходно, в начале исследования и через 12 месяцев наблюдения.

При проведении исходных ВЭМ проб у пациентов обеих групп обнаружилось нарушения ритма, представлены в табл. 7. Нарушения проводимости сердца не выявлялись.

Таблица 7

Общая характеристика нарушений ритма исходно и через 12 месяцев по данным ВЭМ проб у больных с КБС и дислипидемией

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
Единичные ЖЭС	12	13	13	8*
Эпизоды бигеминии	0	1 (2,5%)	0	0
Эпизоды тригеминии	0	0	1 (2,3 %)	0
Единичные СВЭ	1 (2,5%)	2 (5,1%)	3 (6,8%)	3 (6,8%)
Пароксизмы мерцания предсердий	1 (2,5%)	2 (5,1%)	0	0

Примечание: * - $p < 0,05$ – при сравнении 12^{ти} месячных показателей в обеих группах.

В группе ловастатина анализ результатов нагрузочных тестов, проведенных через 12 месяцев, показал уменьшение количества нагрузочных тестов, сопровождавшихся ЖЭС: ВЭМ пробы, которым сопутствовали единичные ЖЭС, отмечены лишь у 8 пациентов (рис. 2).

Не были отмечены частые ЖЭС, би- и тригеминии. В то же время встречаемость СВЭ существенно не изменилась. Не регистрировались пароксизмы мерцательной аритмии (табл. 7).

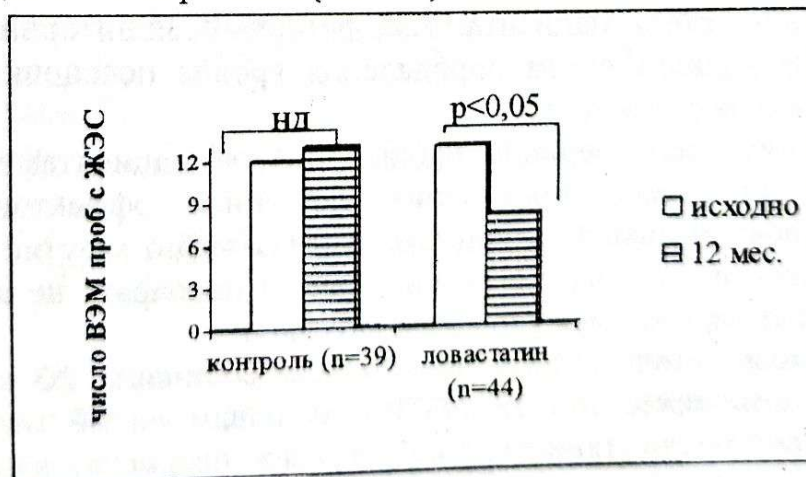


Рис. 2. Динамика ЖЭС, выявленная при нагрузочных пробах

При проведении суточного ЭКГ мониторинга наряду с эпизодами ишемии миокарда исследовалась выявляемость нарушений ритма.

При сопоставлении данных суточного ЭКГ мониторинга, проведенного исходно и через 12 месяцев, в группе ловастатина, в отличие от

группы контроля, выявлено уменьшение встречаемости изолированных ЖЭС на 11,3% ($p < 0,05$) (рис.3).

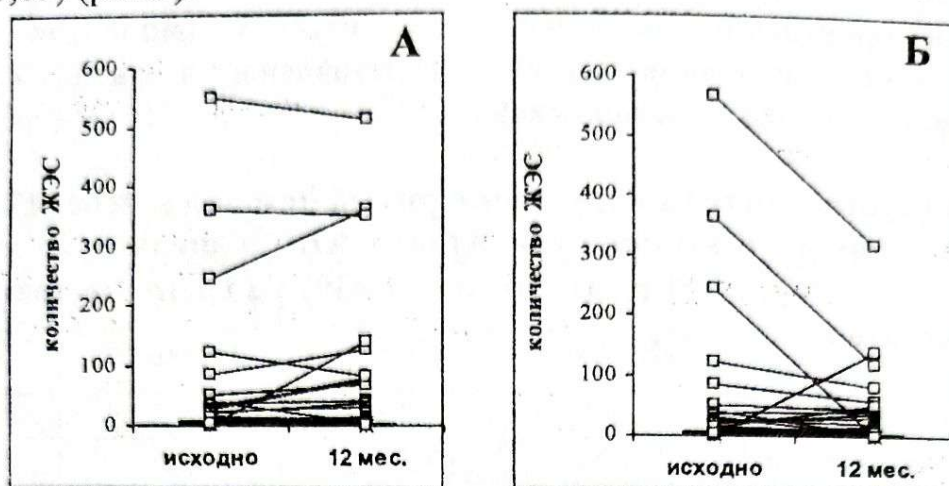


Рис.3. Динамика ЖЭС, выявленная во время 24 ч ЭКГ мониторинга в контрольной группе (А, $n=39$) и в группе ловастатина (Б, $n=44$, $p < 0,05$)

В то же время достоверной динамики по характеру и количеству нарушений проводимости сердца за 12 – месячный период наблюдения в обеих группах не обнаружилось (табл.8).

7.0. Нежелательные эффекты при лечении ловастатином.

В течение 12-месячного периода наблюдения за пациентами проводился клинический и лабораторный контроль за побочными эффектами. Исходно, через 6, 12 недель, затем по окончании 6 и 12 месячного периода осуществлялся клинический и лабораторный контроль за побочными эффектами ловастатина. Под клиническим контролем подразумевался подробный сбор жалоб и объективный осмотр с записью данных в индивидуальную карту пациента. Лабораторный мониторинг за побочными эффектами проводился путем определения уровня печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в сыворотке крови.

В течение всего периода наблюдения за пациентами не выявлялись серьезные клинические проявления побочных эффектов в результате применения ловастатина. У одной больной выявлено вздутие живота, которое самостоятельно прошло на 2-е сутки, отмены препарата не потребовалось. В целом препарат переносился удовлетворительно.

Начальная суточная доза ловастатина составила 20 мг. Несмотря на увеличение дозы препарата 19 (43,2%) больным до 40 мг/сут, и 2 (4,5%) пациентам по прошествии 12 недель, достоверного нарастания уровня трансаминаз у них не отмечалось ($p > 0,05$) (табл.2).

8.0. Клинические эффекты годичной терапии ловастатином.

Оценка клинического течения заболевания проводилась на фоне применения гиполипидемической диеты, которой придерживались все пациенты, и стандартной антиангинальной и антиагрегантной терапии. Во 2-й

группе – вышеуказанные лечебные вмешательства дополнялись приемом ловастатина (20-60 мг/сут).

Среднее количество приступов стенокардии оценивалось в течение 6 недель до рандомизации по группам, а затем - через 12 месяцев.

При исходном обследовании во 2-й группе пациенты отмечали появление приступов стенокардии в среднем $18,12 \pm 4,76$ раз в месяц; в 1-й группе - $17,82 \pm 4,31$. Достоверных различий по частоте приступов стенокардии между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$).

Анализ динамики количества приступов стенокардии в группе вмешательства с ловастатином к концу 12 месячного периода выявил уменьшение ангинозных приступов стенокардии на 23,3% ($p < 0,05$) (табл.9). В то же время в контрольной группе отмечался недостоверный рост количества приступов стенокардии ($p > 0,05$).

С целью определения клинической эффективности препарата нами оценивалось влияние длительной терапии ловастатином на количество вызовов скорой помощи в год. У пациентов сравниваемых групп исходные показатели количества вызовов скорой медицинской помощи достоверно не различались ($p > 0,05$) (табл.9). В то же время количество вызовов скорой медицинской помощи через 12 месячный период наблюдения выявил уменьшение данного показателя в группе ловастатина на 19,7% (с $2,91 \pm 0,75$ до $2,34 \pm 0,79$; $p < 0,05$). Однако, в контрольной группе динамика количества вызовов «скорой помощи» в течение года не была достоверной (табл.9).

Таблица 9

Показатели частоты приступов стенокардии у обследуемых

Показатель	1 гр. (контроль, n=39)		2 гр. (ловастатин, n=44)	
	Исходно	12 мес.	Исходно	12 мес.
	1	2	3	4
Количество приступов стенокардии в месяц	$17,82 \pm 4,31$	$18,7 \pm 5,12$	$18,4 \pm 4,76$	$14,1 \pm 3,91$
Количество вызовов скорой помощи в год	$2,88 \pm 0,72$	$2,97 \pm 0,84$	$2,91 \pm 0,75$	$2,34 \pm 0,79$

Примечания: $p^{3-4} < 0,05$; $p^{2-4} < 0,05$;

Кроме того, для определения клинической эффективности 12 месячной терапии ловастатином нами проводилась оценка так называемых «конечных точек» КБС (новые случаи ИМ, нестабильная стенокардия, смерть (смерть от КБС, внезапная смерть от неизвестной причины), мозговой инсульт).

С целью определения клинической эффективности ловастатина оценка исследуемых «конечных точек» проводилась исходно и через 12 месяцев. Среди всех обследованных у 20 больных в течение периода наблюдения отмечались такие регистрируемые «конечные точки», как нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, мозговой инсульт (табл.10). Так, среди пациентов, получавших ловастатин (20-60 мг/сут) у 2 (4,54%) больных развился ИМ, у 6 (13,64%) - нестабильная стенокардия (табл.10). Кроме того, у 1 больного (2,27%) развился

ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева с правосторонним гемипарезом. В то же время в контрольной группе нестабильная стенокардия отмечена у 7 (17,95%) больных, развитие ИМ - у 3 (7,69%). Частота мозгового инсульта в обеих группах была одинаковой. Причем у этих пациентов повторные эпизоды сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения не встречались. Общее число учитываемых «конечных точек» в группе терапии ловастатином было на 7,75% меньше, чем в контрольной.

Таблица 10

Частота учитываемых «конечных точек» в сравниваемых группах

Группа	Нефатальный ИМ	Нестабильная стенокардия	Мозговой инсульт	Смерть	Всего
Ловастатин (n=44)					
абс.	2	6	1	0	9
%	4,54	13,64	2,27	0	20,45
Контроль (n=39)					
абс.	3	7	1	0	11
%	7,69	17,95	2,56	0	28,2

В обеих группах за 12-месячный период наблюдения не было отмечено смертельных случаев от КБС и внезапной смерти от неизвестных причин.

ВЫВОДЫ

1. При 12-месячном приеме ловастатином у больных КБС и дислипидемией, по сравнению с пациентами, не принимавшими статины, выявлено влияние на миокардиальный ремоделинг в виде структурно-функциональных изменений миокарда, проявившихся в повышении ФВ ЛЖ, отсутствии увеличения ИММЛЖ; и сосудистого ремоделинга - в виде уменьшения ТИМ сонных артерий.
2. Длительный прием ловастатином выявил достоверный антиишемический эффект, проявившийся в увеличении толерантности к физической нагрузке, которая проявилась повышением ПМ, продолжительности работы и ИИ по показателям ВЭМ; сокращении общего количества эпизодов ишемии, суммарной суточной продолжительности, в том числе, количества безболевого эпизодов по данным суточного ЭКГ мониторинга.
3. Одногодичное применение ловастатином у больных КБС и дислипидемией уменьшило общее количество желудочковых экстрасистол, эпизодов би-, тригеминий по показателям суточного ЭКГ мониторинга;
4. На фоне 12-месячного применения ловастатином у больных КБС и дислипидемией улучшилось клиническое течение болезни (уменьшилось количество приступов стенокардии, эпизодов нестабильной стенокардии, повторных ИМ, вызовов скорой медицинской помощи).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая выявленные на фоне терапии ловастатином структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ, наряду с антиишемическими и антиаритмическими эффектами, приводящими к снижению эпизодов острого коронарного синдрома, рекомендуется раннее назначение ловастатина и других статинов больным с КБС и дислипидемией в качестве базисной терапии.
2. При оценке эффективности лечения ловастатином и другими статинами необходимо использовать комплексный подход, заключающийся в сочетанном клиническом контроле, включающем не только анализ гиполипидемического эффекта, но и мониторинг миокардиального, сосудистого ремоделинга, клинического течения КБС.
3. Ультразвуковое исследование сонных артерий в связи с простотой выполнения, доступностью, безопасностью и возможностью динамического наблюдения, следует использовать как один из дополнительных критериев для оценки эффективности лечения ловастатином и другими статинами у больных с КБС и дислипидемией.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Керимкулова А.С. Плейотропные эффекты статинов / А.М. Норузбаева, А.С. Керимкулова, Э.М. Миррахимов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2005. - Т.ХІ, № 6. - С.323 - 328.
2. Влияние терапии ловастатином на прогрессирование атеросклероза экстракраниального отдела сонных артерий у пациентов с дислипидемией / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, С.С. Абилова и др. // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2005. - Т.ХІ, Приложение 3. - С.5 - 9.
3. Эффект липидснижающей терапии ловастатином на миокардиальную ишемию у пациентов с КБС и дислипидемиями / А.М. Норузбаева, А.С. Керимкулова, Ю.В. Залеская и др. // Кардиология СНГ. - 2005 (принято в печать).
4. Взаимосвязь полиморфизма гена аполипопротеина В-100 с развитием атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний в различных этнических группах / А.М. Норузбаева, А.С. Керимкулова, Е.Н. Порошай и др. // Вестник КРСУ. - 2006. - Т.6., № 4. - С.155 - 160.
5. Влияние длительной терапии ловастатином на ишемию миокарда у пациентов с КБС и дислипидемиями. / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, А.А. Байрамукова, Э.М. Миррахимов // Вестник КРСУ. - 2006. - Т.6., №4. - С.167 - 172.
6. Керимкулова А.С. Влияние 12-ти месячной терапии ловастатином на ремоделирование миокарда у больных с коронарной болезнью сердца и дислипидемией / А.С. Керимкулова // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана: Сб. научн. тр. медицинского факультета КРСУ - Бишкек, 2006. - С. 285 - 290.

7. Керимкулова А.С. Ремоделирование миокарда и сосудов при длительной терапии ловастатином у больных с коронарной болезнью сердца и дислипидемией / А.С. Керимкулова // Сборник научн. тр. КГМА. – Бишкек, 2006 (принято в печать).
8. Влияние длительной липидснижающей терапии ловастатином на сосудистое ремоделирование и ишемию миокарда у пациентов с КБС и дислипидемиями / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, О.С. Лунегова и др. // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2006. – Т. XII - С. 84 - 88.
9. Влияние статинов на миокардиальное ремоделирование / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, А.А. Байрамукова, Э.М. Миррахимов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2006. – Т. XII - С. 149 - 153.
10. Антиаритмические свойства статинов / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, М.П. Набиев, Э.М. Миррахимов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2006 (принято в печать).
11. Антиаритмический эффект гиполипидемической терапии ловастатином у больных с коронарной болезнью сердца и дислипидемией / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, О.С. Лунегова и др. // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2006 (принято в печать).
12. The effect of 6 - month lovastatin therapy on serum lipids and carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia / A.S. Kerimkulova, A.M. Noruzbaeva, E.N. Poroshay, E.M. Mirrahimov // CIS CARDIOLOGY. – 2005. – Vol. III, № 2. – P. 93.
13. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с коронарной болезнью сердца и дислипидемией при длительном приеме ловастатина / А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, Б.Ж. Иманов и др. // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал (принято в печать).

Рационализаторские предложения:

1. «Использование показателя толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) для оценки эффективности лечения статинами пациентов коронарной болезнью сердца» № 40/06 от 01.11.2006г.
2. «Способ комплексного фармакодинамического контроля за назначением статинов у больных коронарной болезнью сердца» № 41/06 от 01.11.2006г.

алтын Р татма

Зак. № 63 объем 1,5 уч. изд. л.,
Тираж 100 экз.

г. Бишкек, ул. Орозбекова 44,
тел.: 62-13-10; факс: 62-49-21