

Патогенетическая обоснованность применения аторвастатина в комбинации с периндоприлом и лозартаном при нестабильной стенокардии

Р.С.Габриелян, А.В.Давтян, А.Б.Габриелян

Отделение ишемической болезни сердца НИИ кардиологии,
0044, Ереван, ул.П.Севака, 5

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры, синергизм

Нестабильная стенокардия (НС) как проявление острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) остается актуальной проблемой клинической кардиологии в связи с достаточно высоким риском осложнений, развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [1]. В патогенезе НС основную роль играет дестабилизация атеросклеротических бляшек коронарных артерий с разрушением капсул: появлением эрозий и разрывов на ее поверхности, с изъязвлением и последующим тромбозом [2]. Отмеченные изменения, характеризующие нестабильность атеросклеротической бляшки, обусловлены различными патогенетическими механизмами, с участием воспалительного компонента, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с сопутствующей дисфункцией эндотелия, повышением адгезии и агрегации тромбоцитов [3-6]. В связи с вышеуказанным ведутся поиски путей целенаправленного медикаментозного лечения НС с возможностями эффективного воздействия на сложные механизмы патогенеза. Среди известных медикаментозных средств, по эффективности воздействия на основные механизмы дестабилизации атероматозной бляшки и связанных с ней клинических осложнений, особое место, по данным литературы, отводится статинам, обладающим, помимо липидснижающего действия, также значительными плеотропными свойствами [7,10].

Имеются сведения об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов АТ₁ рецепторов (БАТ₁Р), также обладающих противовоспалительными, антиагрегационными, антипролиферативными свойствами, способностью восстановления функции эндотелия [8,13]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют сведения о сочетанном применении статинов с ИАПФ и БАТ₁Р при НС [11,12].

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности терапии аторвастатином в сочетании с периндоприлом и лозартаном, а также их комбинации при НС, с оценкой динамики показателей ЭКГ, холтеровского ЭКГ-мониторирования, эхокардиографических параметров, липидов крови, уровней маркеров воспаления, С-реактивного белка (С-РБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и конечных точек.

Материал и методы

Обследовано 66 больных обоих полов в возрасте 40-74 года (в среднем $57,9 \pm 1,1$ лет). Всем больным проводилась стандартная ЭКГ в 12 отведениях. При отсутствии предыдущих ЭКГ все изменения на ЭКГ расценивались как изменения, связанные с данным ангинозным приступом. Изучались показатели суточного ЭКГ-мониторирования, осуществленного с помощью монитора «САС-282» с последующей компьютерной обработкой данных. Выполнялись двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография в импульсно-волновом режиме на эхокардиографе «Hewlett-Packard Sonos 100», «AlokaSSD-710». Липиды крови определялись с помощью наборов реактивов фирмы «HUMAN» в лаборатории биохимии НИИ кардиологии МЗ РА. Маркеры воспалительной активности С-РБ и ИЛ-6 определялись в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии МЗ РА с применением метода ELISA на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием коммерческих наборов. Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. Пациенты обследовались в день поступления, а также в динамике на 7-й и 21-й дни лечения. Больные были разделены на 3 группы (по 22 в каждой). Больные I основной группы получали аторвастатин 40 мг/сут в комбинации с периндоприлом 4 мг/сут и лозартаном 50 мг/сут, II – сочетание периндоприла 4 мг/сут и лозартана 50 мг/сут, III – аторвастатин 40 мг/сут. Всем больным назначалась стандартная антиангинальная терапия с применением нитратов, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, а также аспирина в общепринятых дозах.

Результаты и обсуждение

Исходно группы не различались по клиническим и демографическим признакам. При анализе данных ЭКГ и суточного ЭКГ-мониторирования у больных с НС критериями ишемии миокарда считались: переходящая или стойкая депрессия сегмента ST более 1мм, с инверсией или без инверсии зубца Т, инверсия зубца Т более 1мм с наличием сохранного зубца R, глубокие, негативные, симметричные Т в передних грудных отведениях; среднее суммарное количество и продолжитель-

ность эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST, а также средняя суммарная степень болевой и безболевой депрессии сегмента ST. Динамика указанных ЭКГ показателей в исследуемых группах представлена в табл.1.

Таблица 1

Динамика показателей суточного холтеровского мониторирования под влиянием ранней, краткосрочной терапии трех групп у больных с ИС

Показатели	Группа больных	Исходные данные 1-2-й день	7-й день	17-21-е дни
Среднее суммарное кол-во эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST в сутки	I	12,7±1,2	1,1±0,2*	0,8±0,1*
	II	12,6±1,1	7,1±1,2*	3,0±1,2*
	III	12,6±1,1	1,9±1,2*	1,1±1,1*
Средняя суммарная степень болевой и безболевой депрессии сегмента ST в сутки в мм	I	3,5±0,07	1,8±0,05*	0,5±0,02*
	II	3,6±0,06	3,0±0,08*	1,9±0,12*
	III	3,6±0,14	2,1±0,13*	0,5±0,11*
Средняя суммарная продолжительность эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST в сутки в мин/сут	I	56,4±4,3	13,3±4,2*	4,1±1,5*
	II	56,3±4,5	29,2±4,6*	19±2,8*
	III	56,3±4,5	18,4±4,6*	9,3±4,8*

*P<0,05 в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, во всех группах отмечается положительная динамика суточного ЭКГ-мониторирования в сравнении с исходными данными, что проявляется достоверным уменьшением средних суммарных показателей количества, продолжительности и степени болевой и безболевой депрессии сегмента ST уже к 7-му дню заболевания с более выраженной положительной динамикой к 17-21-му дням. При этом наилучшие результаты отмечены в группе больных, получавших аторвастатин в комбинации с периндоприлом и лозартаном. Вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 60 % больных, получавших комбинацию периндоприла с лозартаном, 65% больных, леченных аторвастатином 40 мг, и 75% больных с комбинированным применением трех препаратов—аторвастатина, периндоприла и лозар-

тана. При этом у 55% больных, получавших аторвастатин 40 мг/сут, в комбинации с периндоприлом 4 мг/сут и лозартаном 50 мг/сут, полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а у больных, леченных аторвастатином в дозе 40мг/сут, вышеотмеченная динамика составляла 42%. В группе, получавшей сочетание периндоприла с лозартаном, указанная положительная динамика отмечена лишь в 39% случаев. Аналогичная закономерность отмечена и со стороны показателей рутинной ЭКГ: уменьшение депрессии сегмента ST, уменьшение амплитуды отрицательных зубцов T или полное их восстановление.

В табл. 2 представлены показатели сократительной и насосной функции сердца на основании анализа наиболее информативных, чувствительных к острой ишемии эхокардиографических параметров. Отмечая в целом положительную динамику эхокардиографических показателей, проявляющуюся уменьшением КДО, КСО, ИЛС, увеличением ФВ, Е/А, нами выявлены некоторые особенности динамики отмеченных параметров.

Таблица 2

Динамика параметров эхокардиографии под влиянием ранней, краткосрочной терапии у больных ИС

Показатели	Группа больных					
	I		II		III	
	исход	21-й день	исход	21-й день	исход	21-й день
Е/А	0,76±0,05	1,03±0,03*	0,75±0,04	0,92±0,05*	0,77±0,05	0,83±0,03
КСО	92,5±4,6	53,2±3,8*	91,4±3,6	58,7±4,6*	90,2±5,2	78,5±4,1
КДО	168±4,3	149±4,1*	164,9±4,6	150,0±4,1*	169,1±3,2	158,5±3,5*
ФВ	43,8±3,5	58,6±4,2*	44,5±3,5	55,0±3,1*	45,4±1,8	51,1±2,1*
ИЛС	1,4±0,03	1,1±0,02*	1,5±0,04	1,3±0,05*	1,4±0,03	1,2±0,04*

*P<0,05 в сравнении с исходными величинами

На 21-е сутки отмечено достоверное уменьшение КДО во всех трех группах. КСО достоверно уменьшался только в группе больных, получавших сочетание периндоприла с лозартаном и в группе больных, где применялась комбинированная терапия аторвастатина с периндоприлом и лозартаном, с наилучшими результатами в последней. Нами выявлено достоверное увеличение ФВ во всех группах, с наилучшими результатами у пациентов, получавших комбинированную терапию. Индекс локальной сократимости (ИЛС) достоверно уменьшался во всех группах больных, с наилучшими результатами у пациентов, получавших аторвастатин 40 мг/сут в комбинации с периндоприлом 4 мг/сут и лозартаном 50 мг/сут. При изучении трансмитрального

кровотока E/A как показателя диастолической функции в I и II группах была выявлена достоверная положительная динамика, более выраженная в I группе. В III группе отмечена лишь тенденция к положительной динамике.

Анализ липидного спектра свидетельствовал о быстром снижении уровней общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), соответственно до 3,81 ($p < 0,05$) и до 2,15 ($p < 0,05$) в группах больных, получавших статины в ранние сроки заболевания.

Исходные средние величины С-РБ и ИЛ-6 во всех группах существенно не различались. По представленным данным видно, что достоверное понижение величин С-РБ и ИЛ-6 наблюдается в группах больных, получавших аторвастатин, и в группе комбинированной терапии аторвастатином с периндоприлом и лозартаном. Тенденция к положительной динамике обоих показателей наблюдалась во II группе. При сравнении данных обеих групп отмеченная положительная динамика С-РБ и ИЛ-6 характеризовалась соответственно снижением этих показателей в I группе на 36 и 35% и 26 и 24% – в III группе.

С учетом активного участия воспалительного компонента в дестабилизации атеросклеротической бляшки, развитием эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, а также с целью выяснения патогенетических взаимосвязей между воспалительным процессом и функциональным состоянием сердца, нами проведено сопоставление маркеров воспаления с эхокардиографическими и холтеровскими ЭКГ показателями, с выявлением корреляционных взаимосвязей. Выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между повышенным уровнем С-РБ с КДО ($r = +0,75$, $p < 0,0001$), КСО ($r = +0,36$, $p < 0,0406$), ФВ ($r = -0,45$, $p < 0,005$), ИЛС ($r = +0,55$, $p < 0,0001$), E/A ($r = -0,52$, $p < 0,001$), а также степенью депрессии сегмента ST ($r = -0,56$, $p < 0,0001$). Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов [9]. Отмеченные взаимосвязи во многом проясняют патогенез ИС и объясняют синергизм примененных нами медикаментов (аторвастатина в сочетании с периндоприлом и лозартаном).

При сопоставлении эффекта сочетанного применения аторвастатина в комбинации с периндоприлом и лозартаном с результатами, полученными в группах сочетанной терапии периндоприла с лозартаном и группе аторвастатина, выявлено достоверное снижение конечных точек (табл. 3). Снижение относительного риска развития конечных точек в I группе составило 31% ($p = 0,01$) по сравнению со II группой, 18% ($p = 0,001$) по сравнению с III группой. Терапия аторвастатином в комбинации с периндоприлом и лозартаном значительно снижает риск развития внутригоспитальных осложнений.

Таблица 3

Динамика клинического течения НС по 3 группам при ранней краткосрочной терапии

Клиническая оценка		Группа больных			
		I	II	III	
		аторвастатин 40 + периндоприл 4 + лозартан 50	периндоприл 4 + лозартан 50	аторвастатин 40	
Полный эффект	исчезновение приступов стенокардии	16	8	11	
Хороший эффект	уменьшение приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в 2 раза	2	2	1	
Удовл. эффект	уменьшение приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина менее 2 раз	1	4	2	
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	0	2	1	
	ухудшение	ВПС возвратные приступы стенокардии с повторной ишемией	1	3	3
		развитие ИМ	0	2	1
		нарушение ритма	2	3	2
		смерть	0	1	0
Потребность в реваскуляризации		1	3	2	
Повторные госпитализации		1	4	2	

Вышеотмеченные результаты исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Раннее применение комбинации аторвастатина с периндоприлом и лозартаном способствует быстрой стабилизации НС, проявляющейся положительной динамикой холтер-ЭКГ показателей ишемии миокарда, улучшением показателей диастолической и систолической функций сердца, значительным снижением уровней маркеров воспаления, благоприятным влиянием на клиническое течение и развитие конечных точек.

2. Выявлены корреляционные взаимосвязи между маркерами воспаления и показателями функционального состояния сердца, что объясняет основные механизмы патогенеза НС и диктует необходимость комбинации препаратов (статины, ИАПФ, БАТ₁Р), обладающих и противовоспалительным действием.

Ատորվաստատինի, պերինդոպրիլի և լոզարտանի զուգորդված կիրառման պաթոգենետիկ հիմնավորումը՝ անկայուն ստենոկարդիայի ժամանակ

Ռ.Ս.Գաբրիելյան, Ա.Վ.Դավթյան, Ա.Բ.Գաբրիելյան

Կատարվել է ատորվաստատինի, պերինդոպրիլի և լոզարտանի զուգակցված կիրառման ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն՝ էՍԳ-շուրջօրյա մոնիտորային ցուցանիշների, սրտի ֆունկցիոնալ պարամետրերի, բորբոքային մարկերների, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և վերջնակետերի զարգացման հիման վրա: Ատորվաստատինի, պերինդոպրիլի և լոզարտանի զուգակցված կիրառումը դրականորեն է ազդել էՍԳ-շուրջօրյա մոնիտորային արտամոլման ֆրակցիայի և դիաստոլիկ ցուցանիշների E/A, ՎԴԾ, C-ռեակտիվ սպիտիկ և ինտերլեյկին 6-ի մակարդակների վրա: Զգալիորեն լավացել է հիվանդության կլինիկական ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը:

Pathogenetic validity of atorvastatin use in combination with perindopril and losartan in unstable angina

R.S.Gabrielyan, A.V.Davtyan, A.B.Gabrielyan

A short-term clinical study comparing the efficiency of combination of ACE inhibitor perindopril with AT₁ blocker losartan, atorvastatin, and combined therapy with perindopril and losartan with atorvastatin administration in patients with unstable angina was conducted. Echocardiography, Holter monitoring, measurements of the marker of inflammation (IL-6, CRP) and the analysis of clinical status and clinical endpoints were performed. The combination of atorvastatin with perindopril and losartan demonstrated the most positive effect on IL-6, CRP levels, parameters of Holter monitoring, echocardiographic data (EDV, ESV, EF, E/A), clinical status and endpoints.

Литература

1. Verheugt F.W.A. Lancet, 1999;353:Suppl II:20-23.
2. Davies M. N. Engl. J. Med., 1997; 336: 1312-13.
3. Libby P. Circulation, 1995; 91: 2844-50.
4. Moreno P.R. Circulation, 1994; 90: 775-8.
5. Toschi G. Circulation, 1997; 95: 594-9.
6. Libbi P. Circulation, 2001; 104: 365-372.
7. Meier Ch.R. JAMA, 2000; 283: 3205-3210.
8. Neri Serneri G.G., Boddi M., Modesty P.A. et al. Circ. Res., 2004; 94: 1630-7.
9. Uehara K., Nomura M., Ozaki Y., et al. Heart Vessels, 2003; 18: 67-74.
10. Spin J.M., Vagelos R.H. Curr. Atheroscler. Rep., 2003; 5: 44-51.
11. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A., et al. J. Hum. Hypertens., 2004;18(11):781-8.
12. Pizzi C., Manfredini O., Fontana F. et al. Circulation, 2004; 109: 53-8.
13. Tsiouris J.P., Suarez J.A., Simoni J.S. et al. Coron. Artery Dis., 2004; 15(4): 211-7.