

# Влияние раннего назначения статинов разных поколений на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы при остром инфаркте миокарда

В. В. Белов<sup>1</sup>, А. А. Меньщиков<sup>2</sup>, С. Ю. Бездольнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск

## Абстракт

**Цель.** Оценка влияния раннего назначения статинов II–III поколений мужчинам с первичным Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы; сопоставление эффективности статинов в зависимости от характера и режима дозирования лекарственных средств.

**Материалы и методы.** В соответствии с критериями включения-исключения отобрано 99 мужчин в возрасте не менее 40 лет и не старше 70 лет с острым Q-ИМ без кардиальных осложнений и клинически значимых соматических заболеваний. Проведена рандомизация по приему статинов, сформированы четыре группы: принимающие аторвастатин в дозе 10 мг/сут (17 чел.), 20 мг/сут (16 чел.), флувастатин 80 мг/сут (33 чел.) и контрольная группа (33 чел.). Статины назначались в первые сутки поступления в стационар пациентов без учета уровня плазменных липидов. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) оценивали дважды: через 18–21 дней и 8 недель после развития ИМ с использованием теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) и методом велоэргометрии с вычислением двойного произведения (ДП) и хронотропного резерва (ХР) на высоте нагрузки перед выпиской из стационара. Изменения пройденных расстояний по данным повторных ТШХ оценивались с помощью разработанных трех конечных точек, изменения ДП и ХР – 2 конечных точек.

**Результаты.** Раннее назначение аторвастатина в дозах 10 мг, 20 мг/сут, флувастатина в дозе 80 мг/сут больным в остром периоде ИМ в течение 8 недель сопровождается достоверным повышением функциональных возможностей ССС, физического статуса пациентов. Раннее назначение пациентам с Q-ИМ аторвастатина в дозах 10, 20 мг/сут оказывает более выраженный положительный эффект на функциональные способности миокарда по сравнению с флувастатином в дозе 80 мг/сут по показателям ДП и ХР.

**Заключение.** Аторвастатин в дозах 10 мг, 20 мг/сут, флувастатин в дозе 80 мг/сут при назначении больным с ИМ с первых суток заболевания в течение 8 недель не показали достоверных различий между собой во влиянии на функциональный статус пациентов, оцененный по ТШХ. Показатели ДП и ХР на высоте субмаксимальной нагрузки наиболее быстро отражают достоверные положительные влияния статинов на функциональные способности мышцы сердца.

**Ключевые слова:** острый Q-инфаркт миокарда, статины, функциональный статус сердечно-сосудистой системы.

## The impact of the early statin use of different generations on the functionality of the cardiovascular system in acute myocardial infarction

V. V. Belov<sup>1</sup>, A. A. Menschikow<sup>2</sup>, S. Yu. Besdolnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University of Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

## Abstract

**Aim.** Verification of hypothesis about the positive impact of early prescription of statin of II-III generations for men with primary Q-myocardial infarction (Q-MI) on the functionality of the cardiovascular system (CVS); comparison of the efficiency of statins depending on the nature and dosage of medicine.

**Methods.** In accordance with the inclusion-exclusion criteria 99 men aged 40–70 years with Q-IM without cardiac complications and clinically significant somatic diseases were selected. Randomization for statins intake was made, 4 groups were formed: atorvastatin 10 mg/day (n=17), atorvastatin 20 mg/day (n=16), fluvastatin 80 mg/day (n=33) and a control group (n=33). Statins were prescribed starting with the first day of admission of patients without taking into account plasma lipids levels. Functional state of the CVS was evaluated twice: in 18–21 days and in 8 weeks after MI by means of the 6-minute walk away (TSMW) test and the method of veloergometry accompanied by the calculating of double product (DP) and chronotropic reserve (CHR) at the highest point of exercise stress and before discharge from the hospital. Differences in covered distances according to repeated TSMW were evaluated with the help of 3 endpoints, DP and CHR changes were evaluated with the help of 2 endpoints.

**Results.** Early atorvastatin prescription doses being 10 mg and 20 mg/day, fluvastatin dose being 80 mg/day for patients in the acute period Q-MI for 8 weeks were marked with a reliable increase in CVS functionality and physical status of the patient. According to DP and CHR indicators early prescription of atorvastatin doses of 10, 20 mg/day for patients with Q-IM has a more distinct positive effect on the functional abilities of the myocardium compared with fluvastatin dose of 80 mg/day.

**Conclusions.** Prescribing atorvastatin doses of 10 mg, 20 mg/day, fluvastatin dose of 80 mg/day for patients with Q-IM since the first days of the disease within 8 weeks showed no significant differences in the effects on the functional status of patients assessed by TSMW. The DP and CHR levels at the height of submaximal physical stress reflect the significant positive impact of statins on the functional ability of the heart muscle more rapidly.

**Keywords:** acute Q-myocardial infarction, statins, cardiovascular system functional status.

В клинической липидологии накопилось достаточно много доказательных исследований положительного влияния статинов на показатели смертности от атеросклероза и его ишемических осложнений. Как правило, исследования были направлены на изучение влияния статинов на исходы хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), их профилактику [1, 2]. Значительно меньше имеется работ, посвященных раннему использованию статинов при острых формах ИБС [3], влиянию их на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, физические резервы пациента.

Описаны патохимические механизмы эффектов статинов как ингибиторов фермента редуктазы коэнзима А с обоснованием того, что терапевтическое и побочное действие статинов необязательно связано с его влиянием на метаболизм липидов и снижением уровня холестерина [4]. М. R. Blum с соавт. [5] считают, что практически нет систематических исследований, посвященных влиянию «линейки доз» каждого из статинов при острых и хронических формах ИБС. Е. Н. Амосова и др. [6] указывают, что невыясненным остается и вопрос влияния различных доз статинов на переносимость физических нагрузок пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес изучить влияние различных доз II и III поколений

статинов на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы при их раннем назначении пациентам с острым инфарктом миокарда

Цель исследования – определение изменений функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы при раннем назначении малых доз аторвастатина, высоких доз флувастатина у больных с первичным Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ).

## Материал и методы

Мужчины с подозрением на ОКС последовательно по мере поступления в стационар в течение 2003–2004 гг. подвергались детальному клиническому анализу. В экстренном порядке проводилась оценка болевого синдрома, диагностика и лечение сердечной недостаточности, нарушений гемодинамики, исключение несердечных причин боли в сердце, измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях, оценка пульса, шумов в сердце, учитывались факторы риска (статус курения, масса тела по индексу Кетле (ИМТ)), физическая активность до появления клиники ОКС, семейный коронарный анамнез, наличие сахарного диабета II типа). В течение первых 10 минут поступления пациента в кардиологическое отделение регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с оценкой данных по Миннесотскому коду.

Дважды с интервалом в 6–8 ч определяли биомаркеры повреждения миокарда (I-, T-тропонины), С-реактивный белок, общий холестерин сыворотки крови, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицериды, аланиновую и аспарагиновую трансминазу, билирубин, щелочную фосфатазу, креатинин, креатинфосфокиназу (КФК), креатинфосфокиназу – фракция МВ (КФК-МВ), глюкозу крови. Биохимические исследования проводили на полуавтоматическом анализаторе «ВТС-990» (Испания). Эхокардиографическое исследование структурно-функционального состояния сердца проводили на аппарате «Sonoline G40 Ultrasound Jruaging System» Siemens (США) в М- и В-режимах с использованием стандартных методик. Определяли признаки нарушений локальной сократимости миокарда, фракцию выброса, толщину задней стенки левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, ударный объем. Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле R. Devereux [7].

Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался при наличии у пациента необходимых и достаточных признаков для диагностики ИМ в период от 6 часов до 6 суток в соответствии с рекомендациями ВНОК [5]: клиническая картина ОКС, характерная для ИМ, динамика концентрации тропонинов, появление патологических зубцов Q на ЭКГ, появление «новых» признаков блокады левой ножки пучка Гиса, подъем или депрессия сегмента ST, признаки потери жизнеспособности миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании визуализирующих методик.

В исследование включались пациенты с установленным диагнозом Q-инфаркта миокарда в соответствии с критериями включения и исключения.

Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у больных с установленным ИМ оценивались на 20-й день пребывания в кардиологическом стационаре с использованием теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрии (ВЭМ) с вычислением индекса Робинсона («двойное произведение» – ДП) и хронотропного резерва (ХР), повторно через 8 недель после формирования постинфарктного кардиосклероза проводили ТШХ, соответствующий субмаксимальной нагрузке, по общепринятой методике (Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН) [10]. Индекс Робинсона (ДП) использовали для количественной оценки энергопотенциала и оценки функционального резерва пациента, который вычисляли по формуле:

$$\text{ДП} = \frac{\text{ЧСС} \times \text{САД}}{100},$$

где: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление.

Хронотропный резерв определяли как разность ЧСС при субмаксимальной (пороговой) нагрузке и в покое [11].

Критериями включения пациентов с Q-ИМ в исследовании явились: мужской пол; возраст не менее 40 лет и не более 70 лет; острая сердечная недостаточность не более 2-го класса по Killip; хроническая сердечная недостаточность по Стражеско–Василенко не более 2А стадии; отсутствие пароксизмальных нарушений ритма, нарушение А-V проводимости не более 1-й степени; отсутствие желудочковых экстрасистол высоких градаций – 4–5 классов по Лауну; наличие информированного согласия на вмешательство.

Критерии исключения: женский пол; тяжелая патология сердечно-сосудистой системы с выраженными функциональными отклонениями, сопутствующая органическая патология внутренних органов; алкоголизм или наркомания.

Из когорты пациентов с ОКС, включенных в исследование (99 чел.), сформировали случайным образом методом конвертов четыре группы пациентов: три группы вмешательства, одну – контроля. Группа [А<sub>10</sub>] принимала аторвастатин (Липримар, статины III поколения) в дозе 10 мг/сут (17 чел.), группа [А<sub>20</sub>] – в дозе 20 мг/сут (16 чел.), группа [Ф<sub>80</sub>] – флувастатин (Лескол Форте, статины II поколения) в дозе 80 мг/сут (33 чел.), и контрольная группа [К] – не принимала статины (33 чел.), что допускалось существующими схемами лечения больных ИМ. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (стационарная помощь) был разработан в 2005 г. [12].

Сформированные группы вмешательства и контроля не различались по возрасту, степени риска сердечно-сосудистых осложнений. В группах вмешательства статины назначали с первых дней пребывания в стационаре после процедуры рандомизации. В сформированных группах вмешательства и контроля дважды – через 20 дней и 8 недель после развития ИМ оценивался функциональный статус пациентов с помощью ТШХ. Велоэргометрическое исследование с определением ДП и ХР проводилась однократно через 20 дней – перед выпиской из стационара.

ВЭМ выполнялось на аппарате «Cardio-Soft» General Electric Medical System (Германия) по непрерывной ступенчатой схеме до субмаксимальной нагрузки или появления пороговых признаков в соответствии с рекомендациями Д. М. Аронова, В. П. Лупанова [11].

В соответствии с требованиями доказательной медицины для оценки эффективности влияния вмешательства в рандомизированных клинических испытаниях необходимо определить конечные точки (события, показывающие клинически значимые исходы вмешательства), что позволяет определить величину эффекта на заданном уровне значимости по сравнению с различиями средних значений показателей [13].

Характеристиками функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы в нашем исследовании явились показатели переносимости физических нагрузок, определенных по ТШХ, а также ДП, ХР на высоте субмаксимальной или пороговой нагрузки при ВЭМ, выраженные в виде количественных показателей. Сопоставлена динамика ТШХ через 8 недель лечения в группах А<sub>10</sub>, А<sub>20</sub>, Ф<sub>80</sub> между собой и с контрольной группой по нескольким вычисленным конечным точкам. Сопоставлены величины ДП, ХР через 20 дней после раннего назначения статинов в группах вмешательства и контроля.

При статистической обработке использовались пакеты прикладных программ Excel, STADIA 6.3, SPSS 17.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Для определения конечной точки по каждому количественному показателю были найдены такие их значения, которые наилучшим образом (минимум ошибок первого и второго рода) распознают группы вмешательства и контроля, при этом был использован дискриминантный анализ [13]. Вычисление конечных точек для каждого показателя позволило применять для оценки величины эффекта от вмешательства анализ таблиц сопряженности признаков, который включает при этом определение абсолютного, относительного и атрибутивного риска появления конечной точки при вмешательстве.

## Результаты и обсуждение

Вычислены пять конечных точек для оценки эффекта вмешательства, в том числе три конечные точки для оценки эффекта на физическую толерантность, определенную по ТШХ, и две конечные точки для оценки роста максимальных аэробных возможностей, энергопотенциала организма человека (индекс Робинсона), а также на хронотропный резерв.

Критерии вычисления конечных точек следующие: 1) прирост расстояния при ТШХ не менее 145 м ( $\Delta$  ТШХ<sub>1</sub>  $\geq$  145 м); 2) относительный прирост расстояния при ТШХ на 50 % и более от исходного ( $\Delta$ ТШХ); 3) расстояние при ТШХ через 8 недель после начала лечения  $\geq$  460 м ( $\Delta$ ТШХ<sub>2</sub>  $\geq$  460 м); 4) ХР > 37 ударов в минуту при ВЭМ; 5) ДП > 150 при ВЭМ.

В табл. 1 представлена частота встречаемости пациентов с положительным клиническим эффектом по различным конечным точкам в группах вмешательства и контроля. Табл. 1 демонстрирует, что среди больных ИМ при раннем назначении аторвастатина в дозах 10, 20 мг/сут, флувастатина 80 мг/сут частота лиц, достигших прироста  $\Delta$ ТШХ<sub>1</sub>  $\geq$  145 м, а также достигших увеличения  $\Delta$ ТШХ  $\geq$  50 % от исходного уровня через 8 недель от начала лечения оказалась достоверно выше, чем среди лиц контрольной группы. Среди больных ИМ при раннем

назначении флувастатина в дозе 80 мг/сут в течение 8 недель частота случаев прироста  $\Delta$ ТШХ<sub>2</sub>  $\geq$  460 м стала достоверно выше по сравнению с контролем. Среди пациентов ИМ при раннем назначении аторвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 8 недель произошло увеличение частоты случаев прироста  $\Delta$ ТШХ<sub>1</sub>  $\geq$  145 м по сравнению с группой А<sub>10</sub>. Частота конечных точек  $\Delta$ ТШХ<sub>1</sub>  $\geq$  145 м и более в группах Ф<sub>80</sub> и А<sub>20</sub> через 2 месяца вмешательства составляла 33,3 % и 31,3 %, соответственно – т. е. практически совпадала.

По двум дублирующим конечным точкам (ТШХ<sub>1</sub>  $\geq$  145 м,  $\Delta$  ТШХ  $\geq$  50 %) раннее назначение аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут, флувастатина – 80 мг/сут больным ИМ в течение 8 недель сопровождается достоверным приростом физических возможностей пациентов с острым инфарктом миокарда. По конечной точке  $\Delta$ ТШХ<sub>2</sub>  $\geq$  460 м достоверный прирост физических возможностей по сравнению с контролем наблюдался только в группе Ф<sub>80</sub>.

Раннее назначение больным ИМ аторвастатина в дозах 10, 20 мг/сут, флувастатина в дозе 80 мг/сут в течение 8 недель сопровождается достоверным увеличением частоты конечной точки ДП > 150 по сравнению с контролем – достаточно быстро, начиная с 20-го дня.

Низкая величина ДП наиболее высоко коррелирует с риском смерти у больных ИБС [14, 15]. Следует отметить, что указанный феномен повышения ДП в первые 20 дней наиболее выражен в группах А<sub>10</sub> и А<sub>20</sub>, увеличение функциональных возможностей мышцы сердца в указанных группах под влиянием лечения статинами достоверно выше по сравнению с группой Ф<sub>80</sub>. Раннее назначение больным ИМ аторвастатина в дозе 10, 20 мг/сут или флувастатина в дозе 80 мг/сут сопровождается достоверным увеличением частоты конечной точки ХР > 37 по сравнению с контрольной группой через 20 дней лечения. Следует подчеркнуть, что частота конечной точки ХР > 37 в группе А<sub>10</sub> оказалась по сравнению с группой Ф<sub>80</sub> достоверно выше ( $p < 0,05$ ). ХР – один из интегральных индексов, оценивающий функциональное состояние пациентов с ИБС. Р.А. Ишмакова [16] обследовал 742 больных с ИБС, всем проведена проба на тредмиле, установлен хронотропный показатель, как интегральный всех хронотропных индексов (ХРВ<sub>1</sub>, ХРВ<sub>2</sub>, ХИ 75, ХИ 85). Показано, что при величине хронотропного показателя менее 35,6 всегда имеется высокий риск кардиоваскулярных событий у больных ИБС. Одновременно автор установил, что у пациентов с положительным тредмильным тестом имеет место достоверное снижение хронотропного ответа, сопряженное со сниженным функциональным состоянием пациента с ИБС; поражения коронарных сосудов более тесно коррелируют с хронотропным ответом, другими показателями хронотропного обеспечения адаптационного резерва вегетативной регуляции сердца.

**Таблица 1.** Частота встречаемости пациентов с положительным клиническим эффектом по различным конечным точкам в группах вмешательства [ $A_{10}$ ], [ $A_{20}$ ], [ $\Phi_{80}$ ] и контроля [К].

Конечная точка	Показатель	Группы вмешательства			К (n=33)
		$A_{10}$ (n=17)	$A_{20}$ (n=16)	$\Phi_{80}$ (n=33)	
$\Delta TШХ_1 \geq 145$ м	n	1	5	11	0
	%	5,9	31,3	33,3	
	95 % ДИ	0–17,1*	31,9–80,6*†	17,2–49,4*	
$\Delta TШХ_2 \geq 50$ %	n	3	9	12	0
	%	17,6	56,3	36,4	
	95 % ДИ	0–35,8*	31,9–80,6*	20,0–52,8*	
$\Delta TШХ_3 \geq 460$ м	n	2	2	8	1
	%	11,8	12,5	24,2	3,0
	95 % ДИ	0–27,1	0–28,7	9,6–38,9 <sup>+</sup>	0–8,9
ХР>37	n	16	13	19	4
	%	94,1	81,3	57,6	12,1
	95 % ДИ	82,9–100,0 <sup>°</sup>	62,1–100,0 <sup>°</sup>	40,7–74,4 <sup>°</sup>	1,0–23,3
ДП>150	n	17	15	13	3
	%	100	93,8	39,4	9,1
	95 % ДИ		81,9–100,0 <sup>*</sup>	22,7–56,1 <sup>*</sup>	0–18,9

Примечание: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ХР – хронотропный резерв; ДП – двойное произведение (индекс Робинсона); ДИ – 95% доверительный интервал;  $A_{10}$ ,  $A_{20}$ ,  $\Phi_{80}$  – подгруппы больных ОИМ, получавшие аторвастатин в дозе 10 и 20 мг, флувастатин в дозе 80 мг; К – контрольная группа.

\* –  $A_{10}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $A_{20}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $\Phi_{80}$ -К,  $p < 0,05$  при конечных точках  $\Delta TШХ_1 \geq 145$  м,  $\Delta TШХ_2 \geq 50$  %;

† –  $A_{10}$ - $A_{20}$ ,  $p < 0,05$ ;  $A_{10}$ - $\Phi_{80}$ ,  $p < 0,05$  при конечной точке  $\Delta TШХ_1 \geq 145$  м;

+ –  $\Phi_{80}$ -К,  $p < 0,05$  при сравнении  $\Delta TШХ_3 \geq 460$  м;

° –  $A_{10}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $A_{20}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $\Phi_{80}$ -К,  $p < 0,05$  при сравнении ХР>37;

\* –  $A_{10}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $A_{20}$ -К,  $p < 0,05$ ;  $\Phi_{80}$ -К,  $p < 0,05$  при сравнении ДП>150.

В настоящем исследовании показано, что статины разных поколений в указанных дозах при их раннем назначении в течение 8 недель пациентам с ИМ сопровождаются достоверным повышением функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, физических резервов пациентов.

Достоверных различий во влиянии на физическую толерантность, функциональный статус пациентов, оцененный по изменениям ТШХ, изученных статинов между собой в указанных дозах не установлено.

Различия между группами  $A_{20}$  и  $\Phi_{80}$  по частоте конечной точки ДП>150 оказались достоверными

( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более раннем и более выраженном положительном влиянии аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут на систолическую работу, функциональные способности мышцы сердца по сравнению с флувастатином в дозе 80 мг/сут.

Частота конечной точки  $ХР > 37$  через 20 дней лечения оказалась достоверно чаще в группе  $A_{10}$  по сравнению с группой  $\Phi_{80}$ , что свидетельствует о значимом повышении адаптационного резерва вегетативной регуляции сердца при раннем назначении аторвастатина в дозе 10 мг/сут больным с ИМ ( $p < 0,05$ ).

Наши данные свидетельствуют о том, что аторвастатин даже в малых дозах оказывает более раннее (через 20 дней лечения) и выраженное положительное влияние на функциональные способности миокарда, по сравнению с флувастатином в дозе 80 мг/сут.

Таким образом, по частоте прироста наиболее выраженный эффект в группе  $\Phi_{80}$ , в то время как по показателям ДП и ХР результат лучше в группах, принимавших аторвастатин. Кажущееся противоречие по нашим представлениям можно объяснить двояко: а) разностью длительности периодов от начала приема аторвастатина и флувастатина до момента измерения разных показателей эффективности лечения (ДП и ХР измеряли в среднем через 20 дней, а  $\Delta TШХ_2 \geq 460$  м – через 8 недель); б) особенностями фармакодинамики аторвастатина и флувастатина, в частности неоднородностью величины индекса, т. е. достигнутой концентрацией статинов, необходимой для ингибирования 50 % активности ГМК-КоА-редуктазы. Для флувастатина величина  $IC_{50}$  наибольшая и составляет 28 нмоль/л в культуре клеток, аторвастатина – 8,2 нмоль/л. Вероятно, этим можно объяснить большую скорость наступления эффекта повышения функциональных возможностей миокарда у больных ИМ при использовании аторвастатина даже в небольших дозах и более выраженное влияние флувастатина в высокой дозе на указанный параметр и при более длительном лечении. При этом наблюдается более выраженный, но несколько отсроченный эффект [17]. В настоящем исследовании недостоверные изменения толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ в отдельных группах вмешательства мы связываем с недостаточной длительностью вмешательства и малым числом наблюдений.

В литературе имеются сообщения о том, что все гипохолестеринемические и плейотропные эффекты статинов связаны с влиянием их на липидный обмен и определяются «позитивными сдвигами в структурно-функциональной организации биологических мембран». Они «идут параллельно, опосредованные единым биологическим процессом» [2]. Однако в настоящем исследовании не изучалась связь между изменениями липидного профиля и функционального статуса – назначение статинов проводилось до определения уровня

липидов и без их учета при дальнейшем лечении. В работе установлено достоверное влияние изученных статинов на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы по положительной динамике трех дублирующих конечных точек по ТШХ через 8 недель после назначения статинов с первых суток развития ОКС и достоверный прирост частоты конечных точек по ДП и ХР через 20 дней лечения.

Установленное нами положительное влияние изученных статинов в указанных дозах согласуется с результатами других исследователей. А. Т. Тепляков и соавторы [18] получили увеличение толерантности к физической нагрузке на 24,7 % при назначении аторвастатина в дозе 10,8 мг/сут в течение 2 месяцев 44 больным ИБС после коронарной реваскуляризации.

Положительное влияние статинов на функциональное состояние сердца можно объяснить доказанным их антиишемическим действием. J. Deanjield и соавторы [19] наблюдали 625 пациентов, перенесших ИМ 2 месяца назад. Пациенты были рандомизированы на 3 группы вмешательства: амлодипин, аторвастатин и амлодипин + аторвастатин. Через 24 недели транзиторные ишемии головного мозга снизились на 66 % во всех когортах. R. P. Mason и соавторы [20] доказали положительный клинический эффект амлодипина и аторвастатина на негативную ЛПНП-индуцированную эндотелиальную дисфункцию.

A. Kumar и соавторы [21] в эксперименте показали, что аторвастатин нивелирует оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, увеличивает работоспособность лабораторных животных.

Все вышеизложенное в известной мере объясняет положительное действие статинов на функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, функциональный статус пациента. Мы полагаем, что раннее назначение аторвастатина у больных ИМ способствует увеличению функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, функционального статуса пациента, при этом целесообразно титровать дозу, начиная с 10 мг/сут, которая может оказаться достаточной при длительном назначении. Малые и средние дозы аторвастатина выгодно отличаются от высоких большей доступностью лекарственных средств среди населения с невысоким уровнем дохода, что повысит комплаентность, минимизирует побочные эффекты, существенно повысит долю лиц, постоянно принимающих статины, что чрезвычайно важно для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Описан липиднормализующий феномен действия малых и средних доз статинов при их длительном применении [2]. Кроме того, в клинике имеется достаточно много ситуаций, когда назначение больших доз статинов небезопасно (сопутствующие хронические болезни печени, миопатии, когнитивные расстройства, проявление сахарного диабета и др.) [22, 23].

**Выводы**

1. Раннее назначение аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут, флувастатина в дозе 80 мг/сут больным в остром периоде ИМ в течение 8 недель сопровождается достоверным повышением функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, физического статуса пациентов.
2. Раннее назначение пациентам с Q-инфарктом миокарда аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут оказывает более выраженный положительный эффект на функциональную способность миокарда по сравнению с флувастатином в дозе 80 мг/сут в первые 20 дней лечения статинами по показателям двойного произведения и хронотропного резерва.
3. Только флувастатин в дозе 80 мг/сут при использовании оценочного критерия  $\Delta\text{ТШХ}_2 \geq 460$  м показал достоверное повышение функциональных возможностей по сравнению с контрольной группой через 8 недель лечения.
4. Двойное произведение и хронотропный резерв на высоте субмаксимальной нагрузки наиболее быстро отражают положительное влияние статинов на функциональные показатели миокарда, которые проявляются уже впервые 20 дней лечения.

**Список литературы**

1. Robinson J.G. 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline for Reducing Cardiovascular Risk: What is so Controversial? *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Jun; 16 (6): 413.
2. Stone N.J. et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4; 160 (5): 339-43.
3. Martinez G., Rigott A., Acevedo M. et al. Cholesterol levels and the association of statins with in-hospital mortality of myocardial infarction patients insights from a Chilean registry of myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2013; 36: 305-11.
4. Britov A.N., Gomazkov O.A. Biochemical, structural and clinical analysis of pleiotropic effects of statins. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 5: 92-102. Russian (Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. №5. С. 92 -102).
5. Blum M.R., Stanga Z., Rodondi N. Dyslipidemia – when are lipid lowering medications useful in clinical practice? [Article in German] *Praxis (Bern 1994).* 2013; 102: 585-9.
6. Amosova E. N., Lazarev P. A., Kovaleva I. S. et al. Comparative evaluation of the effect of treatment with different doses of simvastatin on exercise tolerance in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2005;6:19-24. Russian (Амосова Е.Н., Лазарев П.А., Ковалева И.С. с соавт. Сравнительная оценка влияния терапии разными дозами симвастатина на толерантность к физической нагрузке у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Украинский кардиологический журнал. 2005. №6. С. 19-24).
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450-8.
8. Russian Scientific Society of Cardiology (VNOK): National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007; 8 (6): suppl 1. Russian (ВНОК: Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. №8 (6). Приложение 1).
9. Russian Scientific Society of Cardiology (VNOK) and Russian Heart Failure Society National recommendations for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Heart Failure.* 2010; 11: suppl 1 (57): 4-62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010. № 11. Приложение 1 (57): С. 4-62).
10. Samoilenko V.V. Functional stress tests in cardiology. In: Belenkov Yu. N., Oganov R. G. *Cardiology: national guidance.* Moscow : GEOTAR-Media; 2007. Russian (Самойленко В. В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии/ В сб: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М. : Гэотар-Медиа, 2007).
11. Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: MEDpress-Inform; 2002. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2002).

12. Skvortsov V.V. *Internal diseases with all standards of treatment. Moscow: Eksmo; 2011. The standard of care with AMI. 762-770. Russian (Скворцов В.В. Внутренние болезни со всеми стандартами лечения. М. : Эксмо, 2011. Стандарт медицинской помощи с ОИМ. С. 762-770).*
13. Lang T. A., Sesik M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. Translation from English edited by V. P. Leonov. Moscow: Practical medicine; 2011. Russian (Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине : аннотированное рук-во для авторов, редакторов и рецензентов/ пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М. : Практическая медицина, 2011).*
14. Ivanova L.A., Mazur N.A., Smirnova T.M. et al. *Results of the physical loading test and the late outcome of chronic ischemic heart disease. Kardiologiya. 1982; 22 (7): 52-7. Russian (Иванова Л.А., Мазур Н.А., Смирнова Т.М. с соавт. Результаты теста с физической нагрузкой у больных с хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология. 1982. №22 (7). С. 52-57).*
15. Marcevic S. Ju., Tolpygina S.N., Malysheva A.M. et al. *The role of individual indicators and indices integral test with exercise stress treadmill test in assessing the risk of complications in patients with chronic coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012; 2: 44-52. Russian (Марцевич С.Ю., Толмыгина С.Н., Мальшиева А.М. с соавт. Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. №2. С. 44 -52).*
16. Ishmakova R.A. *Chronotropic reserve value for prognosis, the severity and the effectiveness of treatment of coronary heart disease. Thesis. Rostov-on-Don. 2011. Russian ((Ишмакова Р.А. Значение хронотропного резерва для оценки прогноза, тяжести течения и эффективности лечения ишемической болезни сердца: автореф. диссертации канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2011)).*
17. McTaggart F., Buckett L., Davidson R. et al. *Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Am. J. Cardiol. 2001 Mar 8; 87 (5A): 28B-32B.*
18. Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Goryutsky V.N. et al. *Cholesterol-lowering pleiotropic effects of statins and their effect on systemic microcirculation in patients with diabetes mellitus type 2 after coronary revascularization. Siberian Journal of Medicine. 2012; 27: 43-8. Russian (Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Горюцкий В.Н. с соавт. Холестеринснижающие плейотропные эффекты статинов и влияние их на системную микроциркуляцию у больных сахарным диабетом 2-го типа после коронарной реваскуляризации // Сибирский мед. ж. 2012. № 27. С. 43-48.*
19. Deanfield J.E., Sellier P., Thaulow E. et al. *Potent anti-ischaeamic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? Eur. Heart J. 2010; 31: 2650-9.*
20. Mason R. et al. *Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. Pharm. Res. 2008; 25: 1798-806.*
21. Kumar A., Vashist A., Kumar P. et al. *Protective effect of HMG CoA reductase inhibitors against running wheel activity induced fatigue, anxiety like behavior, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mice. Pharmacol. Rep. 2012; 64: 1326-36.*
22. McTaggart F., Jones P. *Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. Cardiovasc Drugs Ther. 2008; 22 (4): 321-38. Published online Jun 14, 2008.*
23. Karpov Y.A., Kukharchuk V.V. *Centuries Joint meeting of Italian and Russian society of atherosclerosis (under the auspices of the European society of atherosclerosis and the Russian society of Cardiology). Atherosclerosis and dyslipidemias. 2013; 12 (3): 60-1. Russian (Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. Совместное заседание итальянского и российского общества атеросклероза (под эгидой Европейского общества атеросклероза и Российского кардиологического общества) // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 12 (3). С. 60-61).*