

## ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ РОЗУВАСТАТИНА ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**А. Иванов**, доктор медицинских наук,  
**В. Ростороцкая**, кандидат медицинских наук,  
**И. Эльгардт**, кандидат медицинских наук, **Н. Сдобнякова**  
Тверской клинический кардиологический диспансер  
E-mail: cardio69@inbox.ru

*Изучено влияние розувастатина (Мертинила) на структурно-функциональные показатели сердца у больных, проходящих амбулаторный этап реабилитации после инфаркта миокарда. Выявлены его плейотропные эффекты, заключающиеся в нормализации размера предсердий, урежении суправентрикулярных экстрасистол, что может быть полезным в плане профилактики и при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.*

**Ключевые слова:** розувастатин, плейотропный эффект, инфаркт миокарда, предсердные аритмии, размер предсердий.

В настоящее время эффективность статинов при ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения, тогда как эффективность и безопасность их применения в ходе амбулаторной реабилитации пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) остается предметом исследований и обсуждений. Среди факторов, значимых для прогнозирования течения и исхода заболевания, особое место занимают нарушения сердечного ритма, а также уровень коронарного и миокардиального резервов.

В многочисленных контролируемых исследованиях убедительно продемонстрированы возможности статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнения – главная причина смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию [5, 6]. Эффективность статинов неразрывно связана не только с подавлением синтеза холестерина, но и с их плейотропными эффектами – уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции, снижением синтеза фибриногена, влиянием на процессы тромбообразования, улучшением микрореологических свойств эритроцитов, снижением активности свободно-радикального окисления, влиянием на выраженность воспалительных процессов [1, 4, 7].

Наиболее распространенными осложнениями атеросклероза являются ИМ, ишемический инсульт и связанные с ними постинфарктная стенокардия, нарушения сердечного ритма, появление признаков сердечной недостаточности.

Данные контролируемых клинических исследований показали, что при ведении большинства пациентов с ССЗ средствами выбора становятся статины нового поколения. Уже в стартовой дозе они обеспечивают снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 31%, что позволяет достичь его

целевого уровня у большинства больных без титрования дозы. Таким требованиям в полной мере отвечают препараты аторвастатин и розувастатин, для которых полностью доказаны клиническая эффективность в снижении риска коронарных и других атеротромботических осложнений, способность замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза, а также их безопасность при длительном применении [8–12].

Недавно в России появился генерик розувастатина Мертенил (Гедеон Рихтер, Венгрия), содержащий то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат. Обе формы сравнимы по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству. Появление генерика розувастатина на российском фармацевтическом рынке вселяет надежду на то, что это эффективное средство станет доступным широкому кругу пациентов [13].

Показаниями к применению Мертенила являются: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. Вместе с тем его плейотропные эффекты не изучены; возможности использования препарата у больных после ИМ требует дополнительного уточнения.

Целью исследования была оценка эффективности включения розувастатина в комплекс мероприятий, проводимых у больных, перенесших ИМ, на амбулаторном этапе реабилитации.

В исследование были включены 96 мужчин в возрасте 44–62 лет (средний возраст –  $51,1 \pm 5,2$  года), поступивших на амбулаторный этап реабилитации в Тверской клинический кардиологический диспансер после перенесенного первого в жизни крупноочагового (Q-образного) ИМ. При первичном осмотре 56 из них был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут (основная группа), группу сравнения составили 40 мужчин, которых лечили без использования статинов. Группы не различались по возрасту больных и клиническим показателям. У всех отмечено поражение передней стенки левого желудочка. В исследование не включали пациентов с осложненным острым периодом ИМ, а также с сочетанной патологией органов дыхания, почек и с сахарным диабетом. Срок наблюдения за больными составил 6 мес.

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили по протоколу R. Bruce с регистрацией ЭКГ в 12 отведениях. При анализе результатов теста оценивали следующие показатели: пороговую мощность (ПМ), объем выполненной работы (ОВР), степень суммарной депрессии сегмента ST, пороговую частоту сердечных сокращений (ЧСС) при ишемических эпизодах ( $ЧСС_{пор}$ ), время физической нагрузки, двойное произведение (ДП).

Одновременно всем включенным в исследование пациентам исходно и через 6 мес лечения наряду с ВЭМ проводили суточное мониторирование ЭКГ и трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ). Все исследования проводили по методикам, указанным в российских руководствах по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [10].

Полученные показатели заносили в базу Exell 7.0 и обрабатывали с помощью пакета статистических программ SSS 11.0 for Windows (Германия). Для сравнения 2 групп использовали U-тест Манна–Уитни. Данные с отсутствием параметрического распределения анализировали с помощью точного теста Фишера. Коэффициенты корреляции оценивали методом Стьюдента. Значимыми считали различия менее 5%.

На заключительном этапе исследования у большинства пациентов обеих групп отмечено существенное улучшение клинического состояния, что проявлялось отсутствием ангинозных приступов, уменьшением или полным исчезновением одышки, лучшей переносимостью физических нагрузок. Подобный вариант наблюдался у 48 больных основной группы и у 35 группы сравнения (соответственно у 85,7 и 87,5%;  $p > 0,05$ ). В то же время развитие постинфарктной стенокардии отмечено преимущественно в группе сравнения (соответственно у 10 и 3,6%).

Через 6 мес от начала наблюдения в основной группе принимать розувастатин продолжали только 40 (71,4%) больных.

Это соответствует ранее опубликованным данным и связано с различными причинами [14]:

- плохой приверженностью к терапии (отсутствие разъяснительной работы врача и неосведомленность пациентов о пользе и целесообразности липидснижающей терапии);
- стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно;
- назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением (в большинстве случаев необоснованным) побочных эффектов.

Кроме того, в России, по данным С. Шальной и соавт. [15], статины в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех, кому они назначены). Дозировка статинов в нашей стране недостаточна, так как только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП.

Анализ эффективности включения в реабилитационную программу розувастатина проведен нами у 40 больных основной и 40 – группы сравнения.

При сопоставлении результатов проб с физической нагрузкой различий между группами в ходе первичного обследования не выявлено; положительный результат исследования (обнаружение ишемии миокарда) наблюдали у 45% пациентов основной группы и 52,5% группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Характер определения ишемии при ВЭМ существенно не изменился и к концу исследования; через 6 мес наблюдения положительный

Показатели ВЭМ через 6 мес от начала исследования (M±SD)

Таблица 1

Показатель	Основная группа (n=40)		p
	исходно	через 6 мес	
Объем выполненной работы, Вт	655±14	569±16	нд
ДП, у. е.	228,1±2,9	219,3±3,2	нд
Пороговая мощность, Вт	92,5±2,3	88,7±3,4	<0,05
Время нагрузки, мин	9,5±0,5	8,2±0,2	<0,05
Время появления депрессии ST, мин	9,4±0,5	8,1±0,2	<0,05
Максимальная глубина депрессии ST, мм	1,4±0,2	1,6±0,3	нд

Примечание. Здесь и в табл. 3: нд – различия недостоверны.

Динамика показателей при мониторингировании ЭКГ (M±SD)

Таблица 2

Показатель	Основная группа (n=40)		Группа сравнения (n=40)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ЧСС:	средняя	67,6±3,22	68,9±2,11	66,9±2,7
	максимальная	117,9±9,53	111,0±3,05	116,2±6,1
	минимальная	45,7±1,46	49,9±1,78	46,7±1,37
Число экстрасистол:	наджелудочковых	227,4±93,7	102,3±30,4*	260,5±24,6
	желудочковых	235,4±151,4	199,1±5,7	197,0±6,2

Примечание. p – достоверность различий между группами; \*  $p < 0,05$  – по сравнению с исходным значением.

Динамика структурных и функциональных параметров сердца на фоне терапии розувастатином (M±SD)

Таблица 3

Показатель	Основная группа (n=40)		p
	исходно	через 6 мес	
ДЛП, см	3,30±0,08	4,01±0,07	<0,05
ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	20,8±0,6	29,1±0,6	<0,05
ТЗСЛЖс, см	1,56±0,02	1,53±0,02	нд
ТМЖПс, см	1,33±0,03	1,30±0,03	нд
ФВ, %	65,3±1,3	66,2±1,1	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	114,0±3,4	113,9±3,4	нд
IVRT, мс	97,3±3,0	91,8±3,1	<0,01
Е/А	1,05±0,03	1,20±0,03	<0,01

Примечание. ДЛП – диаметр левого предсердия; ОЛП – объем левого предсердия; ТЗСЛЖс и ТМЖПс – толщина задней стенки левого желудочка межжелудочковой перегородки в систолу; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления; Е/А – отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального кровотока.

результат пробы выявлен соответственно у 27,5 и 35% больных ( $p > 0,05$ ). В то же время в группе регулярно принимавших розувастатин установлена положительная динамика в виде лучшей переносимости физических нагрузок. Данные, полученные при сравнении показателей ВЭМ на заключительном этапе, представлены в табл. 1.

Видно, что у больных основной группы оказалась достоверно выше пороговая мощность, увеличилось время работы на велоэргометре (соответственно в 1,04 и 1,2 раза;  $p < 0,05$ ). Одновременно при появлении ишемии миокарда время развития депрессии сегмента ST на ЭКГ увеличилось в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Представляются важными установленные в ходе исследования различия показателей суточного мониторинга ЭКГ у больных в связи с проведением им лечения розувастатином. Характер этих параметров представлен в табл. 2.

Как следует из полученных данных, независимо от характера лечения отсутствовала динамика средней ЧСС, в то время как у больных, перенесших ИМ, которым розувастатин не назначали, отмечено достоверное увеличение максимальной ЧСС. При этом если розувастатин не оказывал существенного влияния на желудочковую экстрасистолию, то количество наджелудочковых эктопических комплексов в этом случае достоверно снижалось (в 2,2 раза;  $p < 0,05$ ). Подобная динамика отсутствовала в группе сравнения. Обращает на себя внимание тот факт, что количество наджелудочковых экстрасистол спустя 6 мес лечения при приеме розувастатина оказалось существенно меньше (в 1,8 раза;  $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения.

Отмеченные особенности влияния розувастатина на патологическую аритмическую активность миокарда согласуются с результатами изучения особенностей структурно-функциональной перестройки миокарда, что демонстрируют результаты ЭхоКГ (табл. 3).

Как следует из представленных данных, ассоциаций между приемом розувастатина и изменениями структурных параметров ЛЖ не установлено. Однако время изоволюмического расслабления миокарда в основной группе оказалось достоверно выше, а отношение раннего и позднего наполнения ЛЖ – ниже, чем в группе сравнения. Это может свидетельствовать о влиянии розувастатина на размер левого предсердия, и как следствие – на снижение количества суправентрикулярных экстрасистол. В то же время и влияние розувастатина на расслабление миокарда требует дополнительного изучения.

С учетом некоторых преимуществ в уменьшении количества эпизодов синусовой тахикардии можно предполагать наличие у розувастатина не только антиаритмических, но и дополнительных антиишемических свойств.

Однако полученные данные о влиянии проводимой терапии на частоту возникновения желудочковых экстрасистол противоречат имеющимся в литературе данным о положительном влиянии статинов на желудочковые нарушения ритма [16].

Кроме того, результаты экспериментальных исследований выявили способность статинов предотвращать развитие процессов гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, что обеспечивает выраженное мембраностабилизирующее и кардиопротективное действие статинов [17], с чем, вероятно, и связан противоаритмический эффект розувастатина в отношении предсердной эктопии. Однако подобное влияние на желу-

дочки не доказано. Можно полагать, что розувастатин может быть полезен для лечения и профилактики пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, что было показано в экспериментальных исследованиях [18], однако этот вопрос также требует дополнительного изучения.

## Литература

1. Арутюнов Г.П., Рылова А.К. Новые уроки исследования 4 S и перспективы применения статинов // Клиническая фармакология и терапия. – 2000; 4: 12–15.
2. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005; 2: 48–53.
3. La Rosa J., Grundy S., Waters D. et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2005; 352 (14): 1425–1435.
4. Siu C., Lau C., Tse H. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion // Am. J. Cardiol. – 2003; 92 (11): 1343–1345.
5. Smith S., Feldman T., Hirshfeld J. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // Circulation. – 2006; 113 (7): 166–286.
6. Silber S., Albertsson P., Aviles F. et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2005; 26 (8): 804–847.
7. Ti M., Losordo D. Statins and the endothelium // Vascul. Pharmacol. – 2007; 46 (1): 1–9.
8. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2003; 361: 1149–1158.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart. J. – 2003; 24: 1601–1610.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. – М., 2010.
11. Connie B., Palmer G., Silbershatz H. et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients // Am. J. Cardiol. – 2003; 15: 670–676.
12. Nissen S., Tuzcu M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis // JAMA. – 2004; 3: 1071–1080.
13. Бритов А.Н., Чурина М.П. Клиническая, липиднормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011; 10 (1): 104–109.
14. Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Советские эксперты // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011; 1: 65–66.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005; 4 (1): 4–9.
16. Wyse D., Love J., Yao Q. et al. Atrial fibrillation, a risk factor for increased mortality in AVID registry analysis // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2001; 5 (3): 267–273.
17. La Rosa J., Grundy S., Waters D. et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // N. Engl. J. Med. – 2005; 352 (14): 1425–1435.
18. Nakao K., Shibata R., Fukae S. et al. Statin drugs suppress the incidence of the prolonged and fractionated right atrial electrograms in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // Eur. Heart. J. – 2006; 27: 882.

### PLEIOTROPIC EFFECTS OF ROSUVASTATIN IN REHABILITATION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

**A. Ivanov, MD; V. Rostorotskaya, Candidate of Medical Sciences; I. Elgardt, Candidate of Medical Sciences; N. Sdobnyakova**  
Tver Clinical Cardiology Dispensary

*The effect of rosuvastatin (Mertinil) on cardiac structural and functional parameters was studied in patients undergoing outpatient rehabilitation after myocardial infarction. Its pleiotropic effects in normalizing the sizes of atria and making premature supraventricular contraction less frequent were found, which might be useful for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillations.*

**Key words:** rosuvastatin, pleiotropic effects, myocardial infarction, atrial arrhythmias, atrial size.