

УДК 612.115:616.005:616-036.8;616-08-039.73

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ**Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Кириченко Н.А., Кузьмина Т.М.***ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Самара, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com*

Цель: оценить изменения липидемических и гемостазиологических показателей под влиянием терапии симвастатином у пациентов высокого и очень высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Метод. Обследовано 148 больных категории высокого (SCORE 5–9%), принимающих симвастатин 20 мг/сут, и очень высокого риска (SCORE $\geq 10\%$), получающих симвастатин 40 мг/сут. Результаты. В ходе терапии наблюдается снижение уровня ХС ЛНП, триглицеридов, общего холестерина, фибриногена и фактора Виллебранда. Выводы. Включение симвастатина в комплексное лечение пациентов категории высокого и очень высокого риска в течение 24 недель приводит к достижению целевых уровней показателей липидного обмена, уменьшению выраженности дисфункции эндотелия и тромбогенного потенциала крови.

Ключевые слова: гемостаз, липидный обмен, риск смерти, симвастатин**HEMOSTASIS AND LIPID PROFILE CHANGES UNDER THE INFLUENCE THERAPY WITH SIMVASTATIN****Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Kirichenko N.A., Kuzmina T.M.***Samara state medical university, Samara, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com*

Purpose. To evaluate changes hemostatic and lipid profile changes under the influence of therapy with simvastatin in patients with high and very high risk of death from cardio – vascular disease. Methods. Studied were 148 patients of high risk (SCORE 5-9%) who received simvastatin 20 mg per day and very high risk (SCORE $\geq 10\%$) who received simvastatin 40 mg per day. The Results. During therapy, a decrease in LDL cholesterol, triglycerides, total cholesterol, fibrinogen, and von Willebrand factor. Conclusions. The inclusion of simvastatin in the complex treatment of patients categories of high and very high risk for 24 weeks leads to the achievement of target levels of lipid metabolism, reduces the severity of endothelial dysfunction and thrombogenic potential of the blood.

Keywords: hemostasis, lipid profile, risk of death, simvastatin

Актуальность. Атеросклеротический процесс, сопровождающийся изменениями липидного обмена, тесно связан с нарушениями в системе гемостаза. Известно, что тромбоз, возникающий на месте поврежденной атеросклеротической бляшки, является важным патогенетическим фактором развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследований выявлено влияние уровня фактора Виллебранда, агрегационной способности тромбоцитов, тканевого активатора плазминогена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина на прогрессирование ишемической болезни сердца [1]. Однако недостаточное внимание уделяется прогностической значимости показателей гемостаза в развитии кардиоваскулярной патологии.

Распространенным классом лекарственных препаратов, используемых для воздействия на липидный обмен, считаются ингибиторы ГМГ – КоА – редуктазы (статины). Об эффективности статинов в коррекции дислипидемий свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S [9], КЭБ [3]. В настоящее время множественные эффекты статинов хорошо изучены [8, 10], однако,

в литературе имеются противоречивые сведения о влиянии данных препаратов на некоторые показатели системы гемостаза, такие, как фактор Виллебранда, D – димер, агрегацию тромбоцитов [2, 10, 13]. Учитывая роль вышеперечисленных показателей в развитии атеротромботических событий, важным является коррекция гемостазиологических нарушений при лечении статинами.

Цель исследования. Оценить изменения гемостазиологических и липидемических показателей под влиянием терапии симвастатином.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клиники факультетской терапии Самарского государственного медицинского университета. В исследование включено 148 больных категории высокого (SCORE 5–9%) и очень высокого (SCORE $\geq 10\%$) риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст составил $54,7 \pm 4,1$ лет.

I группа – пациенты категории высокого риска с оптимальным уровнем ОХ ($< 5,0$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($< 3,0$ ммоль/л) (78 человек), получающие симвастатин (Зокор, MSD) в дозе 20 мг/сутки.

II группа – пациенты категории очень высокого риска с оптимальным уровнем ОХ ($< 5,0$ ммоль/л) и ХС ЛНП ($< 3,0$ ммоль/л) (70 человек), получающие симвастатин (Зокор, MSD) в дозе 40 мг/сутки.

Всем больным исследовали липидный спектр крови с определением общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ). Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе «Livia» (Cormay).

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение протромбинового времени по А. Quick (1935) с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО); активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) с использованием набора «АПТВ – тест» (Технология – Стандарт, Россия), тромбинового времени (ТВ) – набора Тромбо – тест (Технология – Стандарт, Россия), фибриногена по Clauss (1957); АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по А.С. Шитиковой (1984); D-димера – набора D – Dimer Test (Roche Diagnostics, Швейцария), фактора Виллебранда (фВ) – набора STA LIATEST vWF (Roche Diagnostics, Швейцария). Значения фибриногена, АЧТВ, протромбиновое время, ТВ и фВ определялись с использованием коагулометра STA – COMPACT (Roche, Швейцария).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При зависимых перемен-

ных использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы проводился анализ показателей липидного обмена и гемостаза в каждой подгруппе до лечения, а также через 4, 12 и 24 недели на фоне приема симвастатина.

В процессе лечения симвастатином у пациентов I группы через 4 недели достоверных изменений показателей системы гемостаза не выявлено. Через 12 недель терапии уровень фибриногена снизился на 9,6% ($p = 0,03$), уровень фВ снизился на 14,5% ($p = 0,02$). Через 24 недели уровень фибриногена снизился на 14% ($p = 0,01$), уровень фВ снизился на 17,4% ($p = 0,003$). Уровни ПТИ, МНО, АЧТВ, ТВ, D-димера, время начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов через 12 и 24 недели изменились статистически незначимо. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей системы гемостаза у пациентов I группы

Показатели	До лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
ПТИ, %	106,3 ± 9,9	104,5 ± 9,4	103,9 ± 9,3	102,3 ± 10,7
МНО	0,97 ± 0,06	0,98 ± 0,06	0,98 ± 0,06	1,0 ± 0,08
АЧТВ, сек	34,1 ± 3,34	34,9 ± 2,8	35,8 ± 2,2	36,4 ± 2,3
ТВ, сек	17,4 ± 1,8	17,6 ± 1,5	17,6 ± 1,6	18,2 ± 1,7
Фибриноген, г/л	3,44 ± 0,77	3,32 ± 0,8	3,11 ± 0,5*	2,96 ± 0,5 *
фВиллебранда, %	124,1 ± 32,8	113,7 ± 20,0	106,1 ± 14,2*	97,5 ± 13,5*
D-димер, мкг/мл	0,67 ± 0,25	0,63 ± 0,24	0,6 ± 0,26	0,56 ± 0,23
АДФ-агрегация, сек	15,1 ± 2,9	15,2 ± 2,3	15,3 ± 1,6	16,1 ± 2,0

* $p < 0,05$ – различие по сравнению с состоянием до лечения.

В процессе терапии симвастатином у пациентов II группы через 4 недели уровень фибриногена снизился на 7,4% ($p < 0,001$), уровень фВ снизился на 15,8% ($p < 0,001$). Через 12 недель терапии уровень фибриногена снизился на 11,1% ($p < 0,001$), уровень

фВ снизился на 23,4% ($p = 0,002$). Через 24 недели лечения уровень фибриногена снизился на 15,8% ($p < 0,001$), уровень фВ снизился на 32% ($p < 0,001$). Остальные показатели менялись в ходе терапии недостоверно. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей системы гемостаза у пациентов II группы

Показатели	До лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
ПТИ, %	110 ± 7,6	109,3 ± 7,15	104,2 ± 7,2	101,4 ± 8,7
МНО	0,95 ± 0,04	0,96 ± 0,07	0,98 ± 0,05	1,0 ± 0,07
АЧТВ, сек	35,1 ± 4,2	35,7 ± 4,2	36,7 ± 4,1	36,7 ± 3,8
ТВ, сек	17,1 ± 2	17,0 ± 1,7	17,7 ± 1,6	18,1 ± 2
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,4	3,52 ± 0,34*	3,38 ± 0,31*	3,2 ± 0,31*
фВиллебранда, %	140,6 ± 15,1	118,4 ± 14,1*	102,3 ± 17,1*	95,7 ± 15,3*
D-димер, мкг/мл	0,93 ± 0,6	0,85 ± 0,6	0,86 ± 0,8	0,8 ± 0,77
АДФ-агрегация, сек	13,1 ± 1,4	13,4 ± 1,2	14,0 ± 1,6	14,3 ± 1,6

* $p < 0,05$ – различие по сравнению с состоянием до лечения.

До лечения у больных I группы средний уровень ХС ЛНП составил $2,73 \pm 0,22$ ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 2,5 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 0,23 ммоль/л (8,4%), поэтому пациентам данной группы назначен симвастатин в дозе 20 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ХС ЛНП снизился на 20% ($p < 0,001$), 70 пациентов (90,5%) достигли целевого уровня ХС

ЛНП. Через 12 недель ХС ЛНП снизился на 27,8% ($p < 0,001$), 72 пациента достигли целевого уровня. Через 24 недели ХС ЛНП снизился на 31% ($p < 0,001$). Побочные эффекты не отмечались. До лечения средний уровень ОХ составил $4,3 \pm 0,49$ ммоль/л. Через 4 недели уровень ОХ снизился на 8,8% ($p < 0,001$), через 12 недель на 17,9% ($p < 0,001$), через 24 недели – на 26% ($p < 0,001$). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена у пациентов I группы

Показатели	До лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
ХС ЛНП, ммоль/л	$2,73 \pm 0,22$	$2,18 \pm 0,29^*$	$1,97 \pm 0,24^*$	$1,88 \pm 0,26^*$
ОХ, ммоль/л	$4,3 \pm 0,49$	$3,92 \pm 0,33^*$	$3,53 \pm 0,55^*$	$3,18 \pm 0,61^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,16 \pm 0,32$	$1,19 \pm 0,29$	$1,21 \pm 0,25$	$1,24 \pm 0,27$
ТГ, ммоль/л	$1,66 \pm 0,83$	$1,58 \pm 0,73$	$1,5 \pm 0,7^*$	$1,43 \pm 0,68^*$

* $p < 0,05$ – различие по сравнению с состоянием до лечения.

До лечения средний уровень ХС ЛВП составил $1,16 \pm 0,32$ ммоль/л. В ходе терапии уровень ХС ЛВП изменился незначительно. До лечения средний уровень ТГ составил $1,66 \pm 0,83$ ммоль/л. Через 4 недели на фоне проводимой терапии уровень ТГ снизился на 4,8% ($p = 0,07$), через 12 недель на 9,6% ($p = 0,008$), через 24 недели на 14% ($p = 0,002$) (табл. 3).

До лечения у больных II группы средний уровень ХС ЛНП составил $2,82 \pm 0,18$ ммоль/л. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л необходимо снизить исходный уровень на 1,02 ммоль/л (31%), поэтому пациентам данной группы назначен симвастатин в дозе 40 мг/сутки.

Через 4 недели уровень ХС ЛНП снизился на 25,5% ($p < 0,001$), 52 пациента (75%) достигли целевого уровня ХС ЛНП. Через 12 недель уровень ХС ЛНП снизился на 32% ($p < 0,001$), 58 пациентов (83%) достигли целевого уровня. Через 24 не-

дели уровень ХС ЛНП снизился на 35,8% ($p < 0,001$), 70 больных достигли целевого уровня. В ходе лечения у 3 пациентов отмечалось повышение уровня АЛАТ, АсАТ, не превышающее трех верхних пределов нормы. Отмена препарата не требовалась.

До лечения средний уровень ОХ составил $4,2 \pm 1,11$ ммоль/л. Через 4 недели уровень ОХ уменьшился на 9,5% ($p < 0,001$), через 12 недель на 19,3% ($p < 0,001$), через 24 недели – на 29,5% ($p < 0,001$). До лечения средний уровень ХС ЛВП составил $1,18 \pm 0,6$ ммоль/л. Через 4 недели уровень ХС ЛВП увеличился на 3,3% ($p = 0,097$), через 12 недель на 4,8% ($p = 0,11$), через 24 недели на 5,6% ($p = 0,1$). До лечения средний уровень ТГ составил $2,14 \pm 0,9$ ммоль/л. Через 4 недели уровень ТГ снизился на 8,3% ($p = 0,004$), через 12 недель на фоне проводимой терапии на 18,2% ($p < 0,001$), через 24 недели на 23,8% ($p < 0,001$). Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Динамика показателей липидного обмена у пациентов II группы

Показатели	До лечения	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
ХС ЛНП, ммоль/л	$2,82 \pm 0,18$	$2,1 \pm 0,22^*$	$1,92 \pm 0,23^*$	$1,81 \pm 0,09^*$
ОХ, ммоль/л	$4,41 \pm 0,46$	$3,99 \pm 0,64^*$	$3,56 \pm 0,58^*$	$3,11 \pm 0,51^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,6$	$1,22 \pm 0,5$	$1,24 \pm 0,48$	$1,26 \pm 0,49$
ТГ, ммоль/л	$2,14 \pm 0,9$	$1,96 \pm 0,8^*$	$1,75 \pm 0,86^*$	$1,63 \pm 0,78^*$

* $p < 0,05$ – различие по сравнению с состоянием до лечения.

Симвастатин в дозе 20 и 40 мг/сут приводит к достижению целевого уровня ХС ЛНП, что отражено в литературе [8].

К плейотропным эффектам относится влияние статинов на фВ, отражающего

функцию эндотелия. Проведенные исследования носят противоречивый характер. В то время как ряд авторов указывают на снижение уровня данного показателя на фоне терапии статинами [12], другие исследования

приводят данные об отсутствии изменения или даже повышении уровня фВ на фоне лечения [6, 11]. Сведения нашего исследования согласуются с данными литературы, где терапия статинами приводит к достоверному снижению уровня фВ и, следовательно, к улучшению функции эндотелия за счет уменьшения выработки им прокоагулянтных веществ. Это приводит в свою очередь к уменьшению адгезии и агрегации тромбоцитов и к уменьшению тромбогенного потенциала крови [4, 12].

Необходимо отметить, что средние значения таких показателей, как ПТИ, МНО, АЧТВ и ТВ, во всех группах пациентов не превышали нормативные значения, следовательно, влияние симвастатина на вышеперечисленные параметры сопровождалось положительной тенденцией.

Также актуальным представляется изучение вопроса о влиянии статинов на маркеры активации свертывания крови, к которым относится D-димер. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии достоверного влияния симвастатина в дозе 20 и 40 мг/сутки на уровень D-димера. Наши данные согласуются со сведениями С. Joukhadar et al. (2001) об отсутствии значимого влияния симвастатина на уровень D-димера [5].

Выводы

Включение симвастатина в комплексную терапию пациентов категории высокого и очень высокого риска в течение 24 недель приводит к достижению целевых уровней показателей липидного обмена, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции и тромбогенного потенциала крови.

Список литературы

1. Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Варламова Н.А. Взаимосвязь между уровнями тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда в норме и при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 5. – С. 115–118.
2. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполлипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
3. Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 5. – С. 4–10.
4. Horvath B., Szaparyb L., Martona Z. et al. Short-term effects of atorvastatin on haemorrhagic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolaemia // Eur Heart J. – 2004. – № 25 (1). – P. 96.
5. Joukhadar C., Klein N., Prinz M. et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia // Thromb Haemost. – 2001. – № 85(1). – P. 47–51.
6. Kostakou P., Kolovou G., Anagnostopoulou K. et al. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolaemia // Arch Cardiovasc Dis. – 2010. – № 103(1). – P. 26–32.

7. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy // Curr Opin Lipidol. – 2005. – № 16(6). – P. 624–9.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Scandinavian Simvastatin Survival study Group // Lancet. – 1994. – № 344. – P. 1383–1389.
9. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid – lowering Effects of Statins // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2005. – № 7(6). – P. 459–66.
10. Squizzato A., Romualdi E., Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – № 4. – P. 1925–1927.
11. Stogowska-Nikiciuk B., Małyszko J., Małyszko J.S. et al. The influence of simvastatin on hsCRP and some parameters of hemostasis in patients with ischemic heart disease // Przegł Lek. – 2008. – № 65(2). – P. 68–72.
12. Tekin A., Tekin G., Güzelsoy D. et al. Effects of atorvastatin (10 mg) on hemostatic and inflammatory parameters in hyperlipidemic patients with angiographically proven coronary artery disease // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 15, № 94(2). – P. 206–9.
13. Tekten T., Ceyhan C., Ercan E. et al. The effect of atorvastatin on platelet function in patients with coronary artery disease // Acta Cardiol. – 2004. – № 59(3). – P. 311–5.

References

1. Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Варламова Н.А. Взаимосвязь между уровнями тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда в норме и при ишемической болезни сердца // Кардиология. 1996. Т.36, no. 5. pp. 115–118.
2. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполлипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология. 2004. no. 8. pp. 96–104.
3. Кулев Б.Д., Агеев Ф.Т. от имени рабочей группы исследования ATLANTIKA Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия // Кардиология. 2009. Т. 49, no. 5. pp. 4–10.
4. Horvath B., Szaparyb L., Martona Z. et al. Short-term effects of atorvastatin on haemorrhagic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolaemia // Eur Heart J. 2004. no. 25 (1). p. 96.
5. Joukhadar C., Klein N., Prinz M. et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia // Thromb Haemost. 2001. no. 85(1). pp. 47–51.
6. Kostakou P., Kolovou G., Anagnostopoulou K. et al. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolaemia // Arch Cardiovasc Dis. 2010. no. 103 (1). pp. 26–32.
7. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy // Curr Opin Lipidol. 2005. no. 16 (6). pp. 624–9.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Scandinavian Simvastatin Survival study Group // Lancet. 1994. no. 344. pp. 1383–1389.
9. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid lowering Effects of Statins // Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2005. no. 7 (6). pp. 459–66.
10. Squizzato A., Romualdi E., Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006. no. 4. pp. 1925–1927.
11. Stogowska-Nikiciuk B., Małyszko J., Małyszko J.S. et al. The influence of simvastatin on hsCRP and some parameters of hemostasis in patients with ischemic heart disease // Przegł Lek. 2008. no. 65 (2). pp. 68–72.
12. Tekin A., Tekin G., Güzelsoy D. et al. Effects of atorvastatin (10 mg) on hemostatic and inflammatory parameters in hyperlipidemic patients with angiographically proven coronary artery disease // Am J Cardiol. 2004. Vol. 15, no. 94(2). pp. 206–9.
13. Tekten T., Ceyhan C., Ercan E. et al. The effect of atorvastatin on platelet function in patients with coronary artery disease // Acta Cardiol. 2004. no. 59(3). pp. 311–5.