

12. *Jougon, J.* Esophageal patching for an unsutured tracheoesophageal fistula / J. Jougon, L. Couraud // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1998. — Vol. 14. — P. 431–433.

14. Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas / P. Macchiarini [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119. — P. 268–276.

15. *Reed, M. F.* Tracheoesophageal fistula / M. F. Reed, D. J. Mathisen // *Chest Surg Clin N Am.* — 2003. — Vol. 13. — P. 271–289.

16. *Sokolov, V.* Reconstructive surgery for combined tracheo-esophageal injuries and their sequelae / V. Sokolov, M. Bagirov // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2001. — Vol. 20. — P. 1025–1029.

Поступила 27.06.2007

УДК 616.132.2:615.273

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА В КАЧЕСТВЕ ГИПОЛИПЕДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ

В. В. Силуянов

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) применяются оперативные методы лечения — хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Но реваскуляризация миокарда не решает проблему коронарного атеросклероза, так как сохраняется один из главных факторов прогрессирования атеросклероза — дислипидемия. В данной работе представлены результаты применения медостатина для коррекции нарушений липидного обмена у лиц, перенесших реконструктивные операции на коронарных артериях. Показана высокая эффективность и безопасность медостатина в данной группе больных.

Ключевые слова: медостатин, реконструктивные операции на коронарных артериях, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, липопротеиды низкой плотности.

THE USE OF MEDOSATIN AS HYPOLIPEDMIC THERAPY IN PATIENT AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON CORONARY ARTERIES

V. V. Siluyanov

Gomel State Medical University

This time some operative methods of treatment of ischemic heart disease such as surgical and endovascular myocardial revascularization are used. But myocardial revascularization doesn't solve the problem of coronary atherosclerosis because one of fundamental factors of progression of atherosclerosis — dyslipidemia is remained. The results of use of medostatin for correction of lipid disturbances in patients after reconstructive operations on coronary arteries are represented in given article. Medostatin demonstrated good hypolipidemic effects and safety during treatment in given group of patients.

Key words: medostatin, reconstructive operations on coronary arteries, dyslipidemia, coronary heart disease, low density lipoprotein cholesterol.

В настоящее время в кардиологической практике для лечения ИБС широкое распространение получили хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда — операции коронарного шунтирования и трансплантации коронарной ангиопластики. Но реваскуляризация миокарда не решает про-

блему коронарного атеросклероза. И ИБС по-прежнему является основной причиной летальности и инвалидности в экономически развитых странах. Операции коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики могут привести к таким побочным эффектам, как воспалительный процесс, дис-

функция эндотелия, оксидативный стресс [1–3]. К тому же оперативные вмешательства на коронарных сосудах не устраняют дислипотеинемиию как наиболее значимую причину прогрессирования атеросклероза. Данные факторы могут стать причиной стенозов и окклюзий коронарных артерий и аутотрансплантантов после операции по реваскуляризации миокарда. Одной из групп препаратов, которая может снизить частоту повторных коронарных эпизодов и оперативных вмешательств, а также летальность, являются статины. Благодаря своим липидокорректирующим и плеотропным (противовоспалительным, антиоксидантным, антиагрегантным, цитопротекторным) свойствам статины оказывают положительное влияние на больных после реконструктивных операций на коронарных артериях. Одним из направлений в предотвращении рестенозов у больных, перенесших операции на сосудах сердца, является коррекция дислипотеинемии.

Цель данного исследования: изучение влияния медостатина (ловастатина, производство компании «Медокеми», Кипр-Голландия) на липидный спектр и частоту коронарных

событий (нестабильная стенокардия с госпитализацией, острый инфаркт миокарда, повторные оперативные вмешательства, летальный исход) у лиц, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Материалы и методы

В исследование было включено 15 больных (4 женщины и 11 мужчин в возрасте от 46 до 68 лет (средний возраст $54,5 \pm 6,4$ лет). Перенесли операцию аортомаммокоронарное шунтирование 13 больных, 2 — коронарную ангиопластику в сроки от 2 до 6 месяцев. За 4 недели больные не получали никаких препаратов, действующих на липидный обмен. Критериями исключения из исследования были триглицеридемия более 4,5 ммоль/л, декомпенсированный сахарный диабет, нарушения функции печени и почек, повышение печеночных трансаминаз-аспартатаминотрансаминазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 2 раза от нормальных значений. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

По поводу основного заболевания больные получали следующие препараты (таблица 2).

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Число больных, n = 15		
	абсолютное количество	процент	
Мужчины	11	73,3	
Женщины	4	26,6	
Стенокардия II ф-кл	6	40	
Стенокардия III ф-кл	9	60	
Инфаркт миокарда в анамнезе	12	80	
Мозговой инсульт в анамнезе	1	6,6	
Артериальная гипертензия	9	60	
Сахарный диабет	3	20	
Индекс массы тела	< 29	4	26,6
	29–30	7	46,6
	> 30	4	26,6

Таблица 2 — Получаемые по поводу основного заболевания препараты

Препараты	Число больных, n = 15	
	абсолютное количество	процент
Аспирин	12	80
Плавикс	3	20
β -блокаторы	10	66,6
Ингибиторы АПФ	14	93,3
Тиазидоподобные диуретики	6	40
Дигоксин	3	20
Пероральные гипогликемические препараты	3	20
Пролонгированные нитраты	11	73,3

Больные наблюдались в течение 6 месяцев. Дополнительно к получаемой терапии всем пациентам назначался медостатин в суточной дозе 20 мг.

Исходно, через 1, 3 и 6 месяцев у больных проводили биохимические исследования крови. Определяли уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), АСТ, АЛТ, КФК, общего билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты.

Содержание ОХ, ТГ, ЛПВП исследовали на аппарате «Solar» наборами реактивов отечественного производства. Уровень ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт [4], КА — по формуле А. М. Климо-

ва [5]. Концентрацию ЛПОНП вычисляли по схеме: ЛПОНП = ТГ:2,2 ммоль/л.

Целевыми уровнями липидов в сыворотке крови в ммоль/л считались следующие: ОХ менее 4,5; ЛПНП менее 2,6; ЛПОНП менее 0,6; ТГ менее 1,7; ЛПВП более 1,5.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартных методов статистики. Достоверность различий средних значений показателей оценивали с помощью критерия t-Стьюдента. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания липидов у пациентов приведена в таблице 3. Как видно из таблицы, при приеме медостатина в суточной дозе 20 мг отмечено достоверное снижение концентрации липидов уже через месяц применения препарата.

Таблица 3 — Динамика содержания липидов у больных после реконструктивных операций на коронарных сосудах при приеме медостатина в суточной дозе 20 мг

Показатели, ммоль/л	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ОХ	6,7±0,08	5,21±0,09*	4,82±0,09*	4,7±0,08*
ЛПНП	4,64±0,09	3,14±0,6*	2,75±0,08*	2,62±0,08*
ЛПОНП	0,9±0,04	0,69±0,01*	0,69±0,02*	0,68±0,02*
ЛПВП	1,2±0,08	1,38±0,07*	1,38±0,08*	1,4±0,04*
ТГ	2,0±0,08	1,52±0,08*	1,53±0,07*	1,5±0,08*
ИА	4,58±0,15	3,83±0,09*	2,64±0,08*	2,35±0,08*

* — $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, через 6 месяцев на фоне приема медостатина отмечено достоверное снижение концентрации ОХ на 29,8%, ЛПНП на 43,0%, ЛПОНП на 30%,

ТГ на 25%, а уровень ЛПВП достоверно увеличился на 16,6%. Достижение целевых значений липидов при приеме медостатина приведено в таблице 4.

Таблица 4 — Достижение целевых значений липидов при приеме медостатина в суточной дозе 20 мг у больных после реконструктивных операций на коронарных сосудах

Показатели, ммоль/л	1 месяц, n = 15		3 месяца, n = 15		6 месяцев, n = 15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОХ	10	66,6	11	73,3	11	73,3
ЛПНП	9	60	9	60	10	66,6
ЛПОНП	10	66,6	10	66,6	11	73,3
ЛПВП	12	80	12	80	12	80
ТГ	9	60	11	73,3	11	73,3

Полученные данные показывают положительное влияние медостатина на изменения липидного спектра у лиц, перенесших реконструктивных операций на

коронарных артериях. Следует отметить, что небольшая доза медостатина (20 мг) позволила достигнуть целевых значений ЛПНП у большинства больных. В некото-

рых исследованиях показано, что снижение уровня ЛПНП улучшает функцию эндотелия [6], что является весьма важным обстоятельством, так как одним из отрицательных факторов оперативных вмешательств на коронарных артериях является именно эндотелиальная дисфункция. Лечение статинами ведет к уменьшению сердечно-сосудистого риска и восстановлению функции эндотелия [7]. Статины могут улучшать эндотелиальную функцию как непосредственно, так и опосредовано. Показано, что ловастатин и симвастатин индуцируют транскрипцию генов ENOS (endothelial nitric oxid synthase) в эндотелиоцитах [8].

В настоящее время основные показатели гипополипдемической эффективности любых липидоснижающих препаратов является целевой уровень ЛПНП у пациентов.

Данные о количестве больных, у которых произошли разные изменения ЛПНП при применении медостатина, представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, целевой уровень ЛПНП достигнут у 66,6% больных, частичное снижение этого показателя более 10% от исходного, но менее 2,6 ммоль/л произошло у 26,6%. Отсутствие эффективного снижения ЛПНП (менее 10% от исходного) отмечено лишь у 1 больного (6,6%).

Таблица 5 — Доля больных после реконструктивных операций на коронарных артериях с разным уровнем изменений ЛПНП при применении медостатина

Больные	n = 15	%
Всего больных	15	100
Достигли целевого уровня ЛПНП менее 2,6 ммоль/л	10	66,6
Произошло снижение уровня ЛПНП >10% от исходного, но целевой уровень не достигнут	4	26,6
Отсутствие эффективности (снижение менее 10% от исходного)	1	6,6

Безопасность применения медостатина осуществлялась с помощью мониторинга ферментов (АСТ, АЛТ, КФК) и

некоторых других биохимических факторов. Динамика этих показателей приведена в таблице 6.

Таблица 6 — Динамика биохимических показателей крови у больных после реконструктивных операций на коронарных артериях в процессе лечения медостатином

Показатель	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
АСТ, мккат/л	0,29±0,01	0,30±0,02	0,28±0,04	0,20±0,02
АЛТ, мккат/л	0,18±0,04	0,20±0,04	0,20±0,06	0,19±0,04
КФК, ед/л	102,3±5,3	107,1±8,1	136,7±6,8*	140,5±10*
Мочевина, ммоль/л	6,8±0,06	7,1±0,08	6,6±0,09	6,8±1,0
Креатинин, ммоль/л	0,072±0,01	0,084±0,02	0,084±0,06	0,90±0,06
Билирубин, мкмоль/л	16,6±2,0	18,2±1,5	17,2±1,8	16,2±1,0
Мочевая кислота, ммоль/л	0,30±0,06	0,32±0,6	0,28±0,06	0,29±0,04

* $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Как видно из таблицы 6, прием медостатина в суточной дозе 20 мг не повлиял на существенные изменения печеночных трансаминаз, КФК и других биохимических показателей. Отмечено

статистически значимое повышение активности КФК через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным показателем, но увеличение не выходило за пределы нормальных значений.

Учитывая небольшое количество наблюдаемых пациентов ($n = 15$), динамика этих показателей была проанализирована отдельно у каждого больного.

Бессимптомное повышение АСТ и АЛТ в 1,5 и 2 раза соответственно выше максимальных значений было зафиксировано в 3 случаях. Увеличение содержания КФК на 30% выше максимально допустимого предела имело место у 1 больного. Повышение уровня мочевины, креатинина, билирубина, мочевой кислоты не было ни в одном случае.

Переносимость препарата была хорошей. Некоторые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (подташнивание, незначительные боли в правом подреберье) носили умеренно выраженный непостоянный характер и не потребовали отмены препарата.

За время наблюдений (6 месяцев) в группе из 15 больных зарегистрировано 3 сердечно-сосудистых события:

- 1) нестабильная стенокардия — 2;
- 2) нефатальный инфаркт миокарда — 0;
- 3) смерть от сердечно-сосудистых причин — 1;
- 4) повторная операция реваскуляризации миокарда — 0.

Выводы

1. Медостатин в суточной дозе 20 мг в сутки в течение 6 месяцев применения у лиц, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах, показал выраженную гиполипидемическую активность, в результате чего были достигнуты целевые уровни ОХ — у 73,3%, ЛПНП — у 66,6% больных.

2. В процессе лечения медостатин не вызвал тяжелых побочных эффектов.

3. Медостатин может назначаться для коррекции нарушений липидного обмена у лиц, перенесших реконструктивных операций на коронарных артериях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Острая эндотелиальная дисфункция при проведении коронарной ангиопластики и стентирования / М. Г. Гомельяненко [и др.]; Российский Национальный конгресс кардиологов «От исследований к стандартам лечения». — М., 2003. — С. 238.
2. Влияние лечения симвастатином на предупреждение рестеноза после ангиопластики коронарных артерий: данные 6-месячного наблюдения / И. Е. Чернышова [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 6. — С. 13–18.
3. Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation level following coronary artery bypass surgery: a complex response / L. Hadjnikolaou [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2003. — Vol. 23. — P. 969–975.
4. Estimation of the LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedwald [et al.] // Clin Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
5. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А. М. Климов [и др.]. — Кардиология. — 1983. — № 10. — С. 82–83.
6. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans / O. Tamai [et al.]. — Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 76–82.
7. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease / C. B. Treasure [et al.] // N Engl. J med. — 1995. — Vol. 332. — P. 481–487.
8. Влияние терапии розувастатином на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 5. — С. 4–8.

Поступила 22.05.2007

УДК 616.12-009.72-07-08

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С. Ю. Гороховский

Гомельский государственный медицинский университет

Болезни коронарных артерий остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Вариантная стенокардия представляет собой форму ИБС, связанную с коронарным спазмом. Ранняя диагностика вазоспастической стенокардии — ключевой момент в профилактике ее тяжелых осложнений (внезапная смерть, инфаркт