

Сравнительная оценка влияния терапии разными дозами симвастатина на толерантность к физической нагрузке у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Е.Н. Амосова, П.А. Лазарев, И.С. Ковалева, Е.В. Андреев, А.В. Саблин,
Н.В. Мельниченко, Е.М. Яременко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев;
Центральная городская клиническая больница, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, статины, симвастатин, толерантность к физической нагрузке

Эффективность применения статинов в лечении больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) доказана во многих исследованиях (4S, CARE, LIPID и др.) [10–12], в то время как целесообразность их раннего применения у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) требует дальнейшего изучения. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании MIRACL [13] впервые показано уменьшение встречаемости комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, повторная госпитализация по поводу повторного ОКС) через 16 нед терапии аторвастатином [13]. Однако результаты этого исследования подвергаются критике в связи с использованием фиксированной мега-дозы препарата (80 мг/сут), что сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов. Более поздние исследования не позволяют выявить дозозависимость эффектов статинов у больных с ОКС, поскольку в них либо сравнивают разные дозы разных статинов (PROVE-IT) [7], либо оценивают клинический эффект раннего назначения статинов в обычной дозе с последующим ее увеличением (From A to Z) [9]. Невыясненным остается и вопрос влияния различных доз статинов на переносимость физических нагрузок у пациентов, которые перенесли ОКС без элевации сегмента ST.

Цель данной работы – оценка влияния терапии симвастатином в различных дозах на толерантность к физической нагрузке у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST по данным тредмил-теста.

Материал и методы

В исследование первично были включены 76 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые находились на стационарном лечении в инфарктном отделении Центральной городской клинической больницы г. Киева в 2004–2005 гг. 37 пациентов были исключены из исследования: 11 больных – вследствие развития у них острого инфаркта миокарда с зубцом Q, 13 – вследствие проведения перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ), 10 больных – из-за планируемого проведения в течение 1 мес аортокоронарного шунтирования (АКШ), 3 пациента – вследствие развития побочных эффектов терапии статинами. Таким образом, анализировали данные обследования 39 больных (23 (59 %) мужчин и 16 (41 %) женщин).

Диагноз устанавливали на основании результатов клинического, электрокардиографического и биохимического (определение общей креатинфосфокиназы (КФК), сердечного тропонина I или MB-фракции КФК (MB-КФК)) исследований в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2002) [5] и Американской коллегии кардиологов (2002) [6]. Возраст больных составлял 48–72 года (в среднем $63,1 \pm 5,3$ года).

Критериями включения были наличие депрессии сегмента ST и изменений зубца T на ЭКГ при поступлении, хроническая сердечная недостаточность не выше I стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1935), фракция выброса левого желудочка более 45 %, уровень общего холестерина сыворотки крови выше 5,2

Таблиця 1

Сравнительная клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Частота выявления показателя в группах					
	1-й (n=13)		2-й (n=14)		3-й (n=12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	10	76,9	11	78,6	10	83,3
Ожирение более II степени	2	15,4	1	7,1	2	16,6
Курение	4	30,8	5	35,7	3	25
Инфаркт миокарда в анамнезе	3	23,1	4	28,6	3	25
Наличие изменений сегмента ST и зубца T на ЭКГ	13	100	14	100	12	100
Положительные биохимические маркеры некроза	5	38,5	6	42,9	5	41,6

ммоль/л. Критерии исключения – возраст более 75 лет, хроническая сердечная недостаточность IIА–III стадии, фракция выброса левого желудочка менее 45 %, наличие сахарного диабета, лечение статинами на момент рандомизации; предшествующее АКШ или ПКВ, не связанные с данным заболеванием; планируемое АКШ или ПКВ по поводу данного заболевания; наличие острых или хронических воспалительных заболеваний, клинически значимых заболеваний печени или почек; уровень креатинина в сыворотке крови более 0,17 ммоль/л; прием фибратов, макролидов, амиодарона, верапамила.

Больных рандомизировали на три группы: в 1-ю группу вошли 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) в возрасте в среднем (63,8±4,3) года, во 2-ю – 14 больных (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте (61,5±5,1) года, в 3-ю – 12 пациентов (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте (64,3±5,6) года. Пациенты 1-й (контрольной) группы получали только общепринятую [5, 6] терапию (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, аспирин или/и клопидогрель, β-адреноблокаторы, нитраты, при наличии сопутствующей артериальной гипертензии – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) без приема статинов. Пациенты 2-й и 3-й групп в дополнение к общепринятой терапии получали симвастатин (симгал, «IVAX», Чехия) в дозе соответственно 20 и 60 мг. Препарат назначали в 1–4-е сутки стационарного лечения.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов трех групп на момент рандомизации приведена в табл. 1. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, полу, данным анамнеза (P>0,05).

Период наблюдения составил 3 мес. После выписки из клиники до конца наблюдения (80–117 сут, в среднем (95,0±5,6) сут) больные получали

аспирин или/и клопидогрель, β-адреноблокаторы, нитраты (один пациент 2-й группы вместо нитратов получал молсидомин), ингибиторы АПФ принимали в 1-й группе 10 (76,9 %) больных, во 2-й – 11 (78,6 %), в 3-й группе – 10 (83,3 %) пациентов (P>0,05).

Эффективность лечения оценивали на основании данных клинического обследования, показателей липидного обмена в сыворотке крови и результатов тредмил-теста. Рассчитывали такие показатели липидного обмена: уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Уровень общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП определяли методом иммуноферментного анализа на тест-полосках на аппарате «Reflotron» («Roche Diagnostics», Германия), уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Забор крови для анализа проводили при поступлении пациента, перед его выпиской и через 3 мес. Тредмил-тест проводили дважды – на 21-е сутки от момента госпитализации и через 3 мес от начала наблюдения при помощи комплекса для проведения нагрузочных тестов на базе электрокардиографа «Bioset 8000 plus» (Швейцария) и беговой дорожки «Woodway-15» (Германия) по симптомограничному протоколу Bruce [4].

Причинами прекращения пробы были ишемические изменения сегмента ST в сочетании с болевым синдромом или без него, развитие клинически значимого ангинозного приступа. Пробу считали отрицательной при достижении пациентом 90 % расчетной частоты сокращений сердца (ЧСС) [4]. Уровень нагрузки измеряли в метаболических единицах поглощения кислорода (1 МЕТ=3,6 мл/кг/мин). Определяли также длительность нагрузки, двойное произведение (ДП) в покое и на последнем этапе нагрузки, причины прекращения теста

Таблиця 2

Динамика сывороточных показателей липидного обмена у больных с острым коронарным синдромом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	1-й (n=13)	2-й (n=14)	3-й (n=12)
Общий ХС, ммоль/л исходно через 21 сут через 3 мес	5,31±0,30	5,40±0,28	5,42±0,32
	5,20±0,40	4,81±0,31* ^Δ	4,2±0,2* ^Δ
	5,33±0,51	4,10±0,25* ^{○Δ}	3,74±0,18* ^{○Δ□}
ТГ, ммоль/л исходно через 21 сут через 3 мес	2,90±0,51	3,11±0,43	3,15±0,5
	2,80±0,36	2,60±0,38*	2,30±0,2* ^Δ
	2,85±0,42	2,10±0,31* ^{○Δ}	1,75±0,21* ^{○Δ□}
ХС ЛПВП, ммоль/л исходно через 21 сут через 3 мес	0,73±0,020	0,71±0,023	0,70±0,020
	0,72±0,018	0,75±0,031	0,72±0,025
	0,72±0,012	0,77±0,040	0,81±0,031
ХС ЛПНП, ммоль/л исходно через 21 сут через 3 мес	3,60±0,25	3,61±0,31	3,70±0,31
	3,57±0,31	2,73±0,26* ^Δ	2,43±0,21* ^Δ
	3,63±0,27	2,24±0,20* ^{○Δ}	2,03±0,22* ^{○Δ□}

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – до лечения, [○] – через 21 сут, ^Δ – в 1-й группе, [□] – во 2-й группе ($P < 0,05-0,01$). То же в табл. 3.

и функциональный класс (ФК) стенокардии. За сутки до исследования пациентам отменяли нитраты и β -адреноблокаторы. Нормативные величины показателей тредмил-теста получены при обследовании 27 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Контроль безопасности терапии осуществляли путем определения содержания АлАТ, АсАТ, общей КФК в сыворотке крови каждые 7–10 сут в стационаре в группах пациентов, принимающих препарат, затем 1 раз в месяц. В соответствии с протоколом исследования From A to Z [9], протокол нашего исследования предусматривал уменьшение дозы симвастатина вдвое при повышении уровней АлАТ, АсАТ в сыворотке крови в 3 раза и общей КФК – в 5 раз от верхней границы нормы, и отмену препарата при повышении уровней АлАТ, АсАТ в 5 раз и общей КФК – в 10 раз от верхней границы нормы и снижении ХС ЛПНП менее 1,1 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ SPSS 12.0 for Windows и Excel 2000. Для расчета использовали непараметрические методы: для связанных совокупностей – критерий Вилкоксона, для независимых – критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

За 3 мес наблюдения у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, принимавших

симвастатин, было отмечено повышение уровней АлАТ, АсАТ в сыворотке крови в 6 раз от верхней границы нормы у одного пациента 2-й группы и повышение уровня общей КФК в 10 раз у двух пациентов 3-й группы. Повышение уровней АлАТ и АсАТ наблюдали к концу первой недели приема симвастатина, а повышение уровня общей КФК – через 15–20 сут. Во всех случаях повышение уровня ферментов носило асимптомный характер. Через 2 нед после отмены препарата показатели нормализовались. Повышение риска развития побочных эффектов с увеличением дозы статинов подтверждается и в крупных исследованиях [1, 12, 13]. При этом клинические проявления рабдомиолиза наблюдали преимущественно у пациентов с предрасполагающими к нему факторами, такими как травма, недавнее хирургическое вмешательство, гипотиреоз, заболевания, сопровождающиеся печеночной или почечной недостаточностью, сопутствующая терапия препаратами-ингибиторами цитохрома P450 (фибраты, амиодарон, верапамил, макролиды) [13], которых в нашем исследовании не наблюдали.

За 3 мес наблюдения случаев повторной госпитализации пациентов 2-й и 3-й групп не было, в 1-й группе 4 (7,7 %) больных было госпитализировано, двое из них – в связи с развившимся инфарктом миокарда с зубцом Q. Данные о лучшем прогнозе пациентов, принимавших статины, получены в ряде исследований [2, 3, 7, 10, 11, 13].

Динамику показателей липидного обмена у больных представлено в табл. 2. Статистически

Таблиця 3

Динамика клинических показателей больных с острым коронарным синдромом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	1-й (n=13)	2-й (n=14)	3-й (n=12)
Количество приступов стенокардии в сутки исходно через 21 сут через 3 мес	6,04±0,5	5,6±0,7	6,1±0,5
	1,02±0,4*	1,1±0,42*	1,3±0,5*
	1,30±0,5*	0,2±0,04* ^{оА}	0,25±0,05* ^{оА}
Количество принимаемых за сутки таблеток нитроглицерина исходно через 21 сут через 3 мес	7,8±1,12	6,3±0,92	7,2±0,70
	1,2±0,31*	0,7±0,40*	0,9±0,35*
	2,3±0,80*	0,18±0,05* ^{оА}	0,3±0,03* ^{оА}

достоверных различий показателей липидного обмена у пациентов на момент рандомизации не выявлено ($P>0,05$). Но уже через 21 сут во 2-й и 3-й группах отмечали снижение уровня общего ХС соответственно на 11,1 и 22,5 %, ТГ – соответственно на 16,1 и 27 % и ХС ЛПНП – соответственно на 24,3 и 34,3 %. К концу периода наблюдения уровни общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП в сыворотке крови у пациентов 2-й и 3-й групп снизились еще более значимо: уровень общего ХС – соответственно на 24,1 и 31 % по сравнению с исходными данными, ТГ – соответственно на 32,3 и 44,4 %, ХС ЛПНП – соответственно на 38,1 и 45,1 %. Однако в нашем исследовании влияния симвастатина на уровень ХС ЛПВП выявлено не было. Аналогичные результаты наблюдали и в крупных международных исследованиях [9, 13], хотя, по данным некоторых авторов, симвастатин способствует повышению содержания в сыворотке крови ХС ЛПВП [1]. Существенных изменений показателей липидного обмена у здоровых лиц не наблюдали ($P>0,05$).

Динамика клинических показателей ишемии миокарда у обследованных представлена в табл. 3. Исходно больные были сопоставимы по суточному количеству приступов стенокардии и потреблению нитроглицерина ($P>0,05$). Через 21 сут во всех группах существенно уменьшалась частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине ($P<0,01$). При этом статистически достоверных различий между показателями у пациентов исследуемых групп в данный срок наблюдения не получено ($P>0,05$). Через 3 мес у больных 1-й группы частота приступов ангинозных болей и потребность в нитроглицерине не отличались от данных, полученных через 21 сут ($P>0,05$), тогда как у пациентов 2-й и 3-й групп отмечали дальнейшую положительную динамику обоих показателей. В результате к концу наблюдения частота приступов стенокардии и потребление нитроглицерина стали меньше, чем в 1-й груп-

пе ($P<0,05$), при отсутствии различий между 2-й и 3-й группами.

Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест) представлены в табл. 4. При анализе причин прекращения пробы обращает на себя внимание увеличение количества больных во 2-й и 3-й группах (по сравнению с 1-й группой), которым проба была прекращена в связи с развившейся депрессией сегмента ST, не сопровождавшейся болевыми ощущениями ($P<0,05$). При анализе результатов тредмил-теста через 21 сут лечения у пациентов трех групп по сравнению со здоровыми отмечалось одинаково выраженное снижение толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствовало уменьшение времени нагрузки и ее уровня ($P<0,05$). Однако через 3 мес наблюдали увеличение времени нагрузки у пациентов 2-й группы и уровня нагрузки у больных 3-й группы, принимавших симвастатин, по сравнению с данными первого обследования ($P<0,05$), чего не отмечали в 1-й группе ($P>0,05$). В результате у больных 2-й и 3-й групп через 3 мес лечения толерантность к физической нагрузке существенно возросла по сравнению с этим показателем у больных 1-й группы ($P<0,05$). При этом следует отметить отсутствие существенных различий показателей времени и уровня нагрузки через 3 мес лечения у больных 2-й и 3-й групп ($P>0,05$). В результате лечения симвастатином пациентов 2-й и 3-й групп отмечали увеличение количества больных с более низким ФК ($P<0,05$). У одного пациента каждой группы отмечали ложноотрицательную пробу на ИБС.

Изменения клинического течения и толерантности к физической нагрузке у больных 2-й и 3-й групп связаны, скорее всего, не с регрессией атеросклеротических бляшек в венечных сосудах (для этого период наблюдения слишком мал), а с изменением функционального состояния эндотелия. Кроме липидоснижающего, описано противовоспалитель-

Таблица 4

Динамика показателей тредмил-теста у больных с острым коронарным синдромом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах						
	здоровых лиц	1-й (n=13)		2-й (n=14)		3-й (n=12)	
		через 21 сут	через 3 мес	через 21 сут	через 3 мес	через 21 сут	через 3 мес
Время нагрузки, мин	7,4±0,4	5,5±2*	4,0±0,6*	5,8±1,0*	7,3±3,1 ^{оА}	4,0±1,3*	7,5±2,0 ^А
МЕТ	8,5±0,5	5,2±0,9*	4,3±0,4*	7,3±1,6	8,7±2,9 ^А	4,3±1,5*	8,0±1,6 ^{оА}
ДП исх., усл. ед.	95,0±3,1	111,3±8,4	100,9±3,2	88,4±15,5	96,7±20,8	92,8±17,6	99,7±22,6
ДП кон., усл. ед.	259±10	237,6±22,6	211,3±28,0	214,0±19,2	224,3±55,0	196,0±62,6	219,0±44,3
Причины прекращения:	Частота выявления, абс. (%)						
депрессия ST,		4 (30,8)	5 (38,5)	6 (42,9)	7 (50,0) ^А	7 (41,7)	7 (58,3) ^{оА}
боль,		2 (15,4)	2 (15,4)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (8,3)	1 (8,3)
боль и депрессия ST,		7 (53,8)	6 (46,2)	7 (50,0)	5 (35,7) ^о	6 (50,0)	3 (25,0) ^{оА}
достижение 90 % МПК		0	0	0	1 (7,1)	0	1 (8,3)
I ФК		0	0	0	2 (14,3) ^{оА}	0	2 (16,6) ^{оА}
II ФК		7(53,8)	6 (46,2)	8 (57,1)	8 (57,1)	5 (41,7)	6 (50,0)
III ФК		6 (46,2)	7 (53,8)	6 (42,9)	3 (21,4) ^{оА}	6 (50,0)	3 (25,0) ^{оА}
IV ФК		0	0	0	0	1 (8,3)	0
Отрицательная проба на ИБС		0	0	0	1 (7,1)	0	1 (8,3)

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – у здоровых лиц, ^А – у больных 1-й группы, ^о – через 21 сут терапии (P<0,05). МПК – максимальное потребление кислорода.

ное и антиромбогенное действие статинов, что в совокупности оказывает благоприятное воздействие на функцию эндотелия, способствуя увеличению адаптационной дилатации сосудов в ответ на физическую нагрузку [4, 8, 10].

Таким образом у пациентов, перенесших ОКБ без подъема сегмента ST, терапия симвастатином способствует улучшению переносимости физических нагрузок (по данным тредмил-теста). Этот эффект проявляется через 3 мес лечения и существенно не зависит от дозы препарата (20 или 60 мг/сут).

Литература

1. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Коркушко О.В. и соавт. Эффективность и безопасность применения симвастатина у больных с гиперхолестеринемией: результаты многоцентрового клинического исследования // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 19-22.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Раннее применение симвастатина у больных с острым коронарным синдромом: влияние на динамику маркеров воспаления и результаты клинического наблюдения // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 3. – С. 36-45.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Брыль Ж.В. Безопасность и эффективность раннего применения симвастатина у больных с острыми коронарными синдромами без элевации сегмента ST на электрокардиограмме // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 19-23.
4. AHA scientific statement. Exercise standarts for testing and training // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1694-1740.
5. Bertrand M.E. et al. Management of acute coronary syndromes

in patients preesting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809-1840.

6. Braunwald E. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1893.

7. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. for the Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – trombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1495-1504.

8. Dupuis J., Tardif J., Cernacek P., Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (REduction of Cholesterol in Ischemia and Function of therapeutic Endothelium) trial // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 3227-3233.

9. James A., de Lemos A. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes // JAMA. – 2002. – Vol. 292. – P. 231.

10. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention on cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.

11. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383-1389.

12. Saks F.M., Pfeiffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001-1009.

13. Schwartz G.G., Ollson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 1711-1718.

14. Sposito A.C., Chapman M.J. Statin therapy in acute coronary syndromes. Mechanistic insight into clinical benefit // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology. – 2002. – Vol. 22. – P. 1524-1534.

Поступила 15.09.2005 г.

Comparative assessment of the influence of therapy with different dosages of simvastatin on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation

E.N. Amosova, P.A. Lazarev, I.S. Kovalyova, E.V. Andreyev, A.V. Sablin, N.V. Melnitchenko, E.M. Yaremenko

The objective of the study was to assess the effect of therapy with different doses of simvastatin on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. 76 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation were included in this study. 37 patients were excluded due to development Q-myocardial infarction, PCI, planned CABG or development of side-effects of the statins therapy. The rest of them were randomized into 3 groups. The patients of the group 1 (control, n=13) received only standard treatment, the patients of the group 2 (n=14) received 20 mg of simvastatin additionally to the standard therapy, the patients of the group 3 (n=12) – simvastatin 60 mg. Serum lipids were defined by enzyme-linked assay with test-strips at the apparatus «Reflotron». Treadmil-test was carried out on 21 day of the hospitalisation and in 3 months after randomisation by protocol Bruce. The levels of total cholesterol, low-density cholesterol and triglycerids decreased in groups 2 and 3 by the 21th day of treatment if compared to the initial data ($P<0,05$) and if compared to group 1 ($P<0,05$). Significant difference between group 2 and 3 was seen by the end of this investigation ($P<0,01$). The results of treadmill-test were significantly better in groups 2 and 3 than in control group ($P<0,05$), but there was non difference between these two groups ($P>0,05$). In conclusion, therapy with simvastatin improves exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (according to the results of treadmill-test) by the third month of treatment. The significance of this effect does not depend on dosage (20 or 60 mg daily).