



З.В. Левшова

## Вплив терапії статинами на перебіг раннього періоду гострого коронарного синдрому зі стійким підйомом сегмента ST на електрокардіограмі

Головний військово-медичний клінічний центр  
«Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

**Мета роботи** — вивчити плейотропні ефекти статинів в госпітальний період гострого коронарного синдрому на підставі визначення впливу препаратів цієї групи на ліпідний спектр, вираженість системного запалення та ендотеліальну функцію.

**Матеріали та методи.** Обстежено 87 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на електрокардіограмі. Пацієнти I групи (n = 34) отримували традиційну терапію, II (n = 53) — додатково розувастатин по 10 мг/добу.

**Результати та обговорення.** Статистично підтверджено вищий рівень загального холестеролу в II групі на 10-ту добу — на 0,9 ммоль/л (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,25—1,59 ммоль/л).

На 10-ту добу у хворих, які не отримували статини, знизився рівень С-реактивного білка на 2,2 мг/л (95 % ДІ 0,24—4,06 мг/л), у хворих, які його отримували, — на 16,93 мг/л (95 % ДІ 6,56—27,28 мг/л; p = 0,0036).

Параметри ендотеліальної функції у перші 10 діб ГКС в обох групах не змінилися.

**Висновки.** Призначення розувастатину в 1-шу добу ГКС супроводжується зниженням вираженості системного запалення (зниження рівня С-реактивного білка на 16,92 мг/л; 95 % ДІ 6,56—27,28 мг/л), що запобігає розвитку ознак феномену гіперметаболізму та синдрому спонтанних змін ліпідограми.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, статини, розувастатин, синдром гіперметаболізму, синдром спонтанних змін ліпідограми.

Гострий коронарний синдром (ГКС) у вигляді нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда (ІМ) розвивається внаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки в коронарних судинах. Летальність при ГКС залишається високою, попри активну тактику відносно «відкриття» коронарної артерії [4]. Тому пошук нових підходів до лікування різних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), у тому числі ГКС, є актуальним.

G. Fonagow та співавт. [13] на підставі даних Американського національного реєстру проаналізували вплив раннього призначення статинів на госпітальну летальність у 300 823 хворих з ІМ, яких було розділено на групи:

- які продовжували прийом статинів, призначених до розвитку ІМ (n = 17 118);
- з уперше призначеною терапією статинами в 1-шу добу госпіталізації (n = 21 978);
- які не отримували ранню терапію статинами (n = 126 128);

- які припинили прийом статинів у зв'язку з розвитком ІМ (n = 9411).

Результати цього аналізу продемонстрували, що призначення статинів у 1-шу добу ІМ сприяло зниженню госпітальної летальності до 4,0 % (у хворих, які не отримували статини, цей показник становив 15,4 %, у пацієнтів, які припинили прийом статинів, — 16,5 %).

Подібні результати отримали A. Vavry та співавт., які провели мета-аналіз результатів семи рандомізованих контрольованих досліджень (загалом 9553 хворих з ГКС), в яких оцінювали ефективність ранньої терапії статинами [8]. Цей мета-аналіз продемонстрував суттєві переваги раннього і активного призначення статинів при ГКС: нижчу загальну смертність (3,4 порівняно з 4,6 % у групі менш інтенсивного зниження ліпідів; p = 0,003), смертність від серцево-судинних порушень (2,4 порівняно з 3,3 %; p = 0,01), частоту нестабільної стенокардії (4,1 порівняно з 5,0 %; p = 0,027) та процедуру ревазуляризації міокарда (11,2 порівняно з 12,9 %; p = 0,006).

Статини рекомендовано призначати (або продовжити прийом) одразу після госпіталізації всім пацієнтам з ГКС із елевациєю ST на ЕКГ (далі — ГКС), які не мають протипоказань або даних про

Стаття надійшла до редакції 16 квітня 2015 р.

Левшова Зоя Валеріївна, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії, підполковник м/с  
01133, м. Київ, вул. Госпітальна, 18  
E-mail: llsy@mail.ru

непереносність в анамнезі незалежно від початкових показників загального холестеролу (ХС). Ці настанови, озвучені у Рекомендаціях Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (АСС/АНА) 2013 р., мають високий рівень — клас рекомендації (КР) I, рівень доказовості (РД) А [7] та містяться в Уніфікованому клінічному протоколі екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги і медичної реабілітації хворих з ГКС (Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014) [6].

Основою для таких рекомендацій стали результати контрольованих досліджень клінічної ефективності і безпеки переважно з жорсткими кінцевими точками, які було розпочато у 80-х роках минулого сторіччя та завершено переважно до 2007 р., про що свідчать посилання на літературні джерела у Рекомендаціях АСС/АНА [7]. Одним із останніх оглядів з цього питання, процитованих у Рекомендаціях АСС/АНА 2013 р., є аналіз даних Європейського реєстру Euro Heart Survey ACS, який підтвердив переваги дуже раннього застосування статинів (протягом перших 24 год) та зниження смертності від будь-яких причин вже протягом 7 діб спостереження (0,4 порівняно з 2,6 %), скориговане співвідношення ризиків (0,34; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,15–0,79), був опублікований у 2006 р. [16].

При цьому дослідження, присвячені теоретичним підставам застосування статинів для лікування хворих з ГКС, проведено ще раніше, і стосувалися вони змін параметрів ліпідного обміну у хворих із ГКС [9, 17] або динаміки нового на той час маркера системного запалення С-реактивного білка при запальних процесах будь-якої локалізації [3, 15]. Ці дослідження, зокрема виявлення синдрому спонтанних змін ліпопротеїнів в гострий період ІМ, стали підставою для ще однієї рекомендації АСС/АНА — визначати і орієнтуватися на рівень ліпідів у 1-шу добу ГКС (КР Іа, РД С) [7] та повторно оцінювати ліпідний спектр через 4–6 тиж після його розвитку [6].

Сучасних досліджень, присвячених комплексній оцінці змін ліпідного спектра, вираженості запалення, параметрів ендотеліальної функції та інших можливих плейотропних ефектів у динаміці перших 10 діб ГКС, немає. Водночас багато питань, пов'язаних з механізмами впливу препаратів цієї групи на ранню госпітальну летальність хворих з цим синдромом, не з'ясовано.

Сьогодні атеросклероз, який лежить в основі ІХС, розглядають як багатофакторну хворобу, розвиток і прогресування якої пов'язують не тільки з дисліпідемією, роль якої за всіх варіантів перебігу

ІХС доведено, а й із запаленням (хронічним системним чи гострим локальним), дисфункцією ендотелію та генетичними чинниками.

Позитивні ефекти статинів унаслідок гіполіпідемічного впливу та зменшення параметрів атеросклеротичної бляшки розвиваються зазвичай після 2 років терапії. Тому вплив препаратів цієї групи в госпітальний період ІМ пов'язують із їхніми численними плейотропними ефектами, проте у доступній нам літературі таких досліджень ми не виявили.

Запальний процес на всіх етапах патогенезу атеросклерозу відіграє провідну роль у початкових змінах у стінці судини, сприяє прогресуванню та розвитку ускладнень, а сучасне сприйняття запалення в патогенезі ІХС дає підстави по-новому подивитися на процеси, що лежать в основі розвитку гострих коронарних подій, та розробити нові підходи до диференційованої терапії цієї категорії пацієнтів.

**Мета роботи** — вивчити гіполіпідемічний та деякі плейотропні ефекти статинів у ранній госпітальний період ГКС на підставі оцінки впливу препаратів цієї групи на ліпідний спектр, вираженість системного запалення та ендотеліальну функцію.

## Матеріали та методи

Обстежено 87 хворих із ГКС, які потрапили до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (ГВМКЦ «ГВКГ») у 1-шу добу захворювання в період від серпня 2009 до травня 2013 р. Більшість обстежених були чоловіки (85 пацієнтів, 97,7 % випадків) віком 41–89 років (у середньому 69,4 року  $\pm$  2,1 року), що зумовлено специфікою лікувального закладу.

У дослідження брали пацієнтів, госпіталізованих не пізніше 24 год від моменту появи ангінозного болю, зі сформованим зубцем Q в грудних відведеннях електрокардіограми та з ензимологічним підтвердженням некрозу міокарда. Додатковим обмежувальним чинником введення в дослідження була успішна реперфузія міокарда (механічна чи фармакологічна), оскільки вона впливає на прогноз при ГКС та досліджувані показники.

Уводили хворих до дослідження на підставі затвердженого Етичним комітетом ГВМКЦ «ГВКГ» протоколу. Згідно з Гельсінською декларацією 1975 р. та її переглядом 1983 р., отримано письмову інформовану згоду всіх пацієнтів.

Під час дослідження хворих рандомізовано на дві групи. Пацієнти I групи (n = 34) отримували традиційну стандартизовану терапію ( $\beta$ -адрено-

блокатор, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель, нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, за потреби — нітрати, фуросемід). Другу групу ( $n = 53$ ) склали пацієнти, які додатково до стандартизованої терапії отримували гіполіпідемічну терапію (розувастатин по 10 мг/добу), яку розпочинали в момент госпіталізації хворих до ВРІТ (у 1-шу добу ГКС). Групи були однорідні за основними демографічними характеристиками.

Для визначення функціонального стану ендотелію як одного з важливих ланцюгів патогенезу ІХС оцінювали ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) на підставі результатів компресійного тесту (проба з реактивною гіперемією) за допомогою сонографічного дослідження кровотоку в плечовій артерії на апараті NEMIO XG фірми Toshiba (Японія) у В-режимі і режимі кольорового доплерівського картування. Оцінку ендотелійнезалежної вазодилатації (ЕНЗВД) проводили за результатами гострої нітрогліцеринової проби.

Усі лабораторні дослідження виконували в лабораторіях клініки лабораторної діагностики ГВМКЦ «ГВКГ», яка тестована на право проведення таких досліджень Центральним управлінням метрології і стандартизації Збройних Сил України (свідоцтво про атестацію № 099В, дійсне до 25 липня 2017 року). Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі «Cobas mira plus» (фірма ROCHE) за допомогою наборів реактивів Egra Lachema. Для визначення рівня загального ХС у сироватці крові використовували ферментативний фотометричний метод, рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) — прямий селективний ферментативний, рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) — пряме імуноінгібування без осадження, рівня тригліцеридів (ТГ) — ферментативний метод. ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за розрахунковим методом за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} : 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

С-реактивний білок визначали за допомогою наборів реактивів фірми CORMAY на біохімічному аналізаторі «Prestige 24» за методом вимірювання абсорбції реакційної суміші після реакції антиген — антитіло між С-реактивним білком та антитілами до нього.

Відповідно до вимог Good laboratory practices, для контролю якості досліджень регулярно використовували сироватки Lyonorm Num P.

Показники ліпідного обміну, вираженість системного запалення за рівнем показника С-реактивний білок та параметри ЕНЗВД і ЕЗВД визначали в 1-шу і на 10-ту добу захворювання.

Для кожної вибірки показників розраховували і аналізували кількісну характеристику ( $n$ ), серед-

ню величину ( $M$ ), стандартну помилку середньої величини ( $m$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ) й ДІ [1].

Для визначення рівності дисперсій показників застосовували метод Фішера з розрахунком критеріального числа  $F$  за формулою:

$$F = \sigma_1^2 / \sigma_2^2.$$

Попередній аналіз та перевірка рівності середніх генеральних сукупностей продемонстрували, що порівнювані вибірки мали нормальний розподіл, незалежні дисперсії вибірок розрізнялися ( $\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$ ,  $p_\sigma$  в усіх випадках  $\leq 0,025$ ). Через це в подальшому застосовували параметричні методи для вибірок з різними дисперсіями.

Статистичну значущість різниці між середніми вибірковими показниками груп визначали за результатами двовибіркового  $F$ -тесту із різними дисперсіями та за допомогою порівняння ДІ двох середніх [1].

Дані аналізу в групах подавали у вигляді  $M(\sigma)$ ; 95 % ДІ, при порівнянні показників у групах —  $M(\sigma)$ ; 95 % ДІ різниці середніх у групах, які порівнювали, та величину  $p$ .

Результати досліджень опрацьовували за допомогою пакетів програм «Statistica» (версія 5.6), а також комп'ютерного забезпечення Excel.

## Результати та обговорення

Середні рівні загального ХС й ХС ЛПНЩ у 1-шу добу ГКС в обох групах були вищими за рекомендовані для пацієнтів з високим ризиком серцево-судинної події ( $< 2,5$  ммоль/л) та становили відповідно 5,0 (1,4) ммоль/л; 95 % ДІ (4,5–5,4) ммоль/л і 4,6 (0,8) ммоль/л; 95 % ДІ (4,36–4,82) ммоль/л;  $p = 0,28$  (табл. 1).

Не розрізнялися між групами в 1-шу добу захворювання середні величини інших показників ліпідного обміну: ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та ХС ЛПВП (див. табл. 1).

На 10-ту добу дослідження у хворих I групи знизився рівень загального ХС до 4,0 (0,7) ммоль/л ( $p = 0,0018$ ), ХС ЛПНЩ — до 2,2 (0,8) ммоль/л ( $p = 0,0351$ ) і ХС ЛПДНЩ — до 0,64 (0,4) ммоль/л ( $p = 0,0136$ ). У II групі ці показники ліпідного обміну не змінилися.

Таким чином, результати попереднього аналізу свідчать про те, що у пацієнтів із ГКС, які не приймали статин, протягом 10 днів знизилися рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, а у хворих, які його отримували, спостерігалися стабільні рівні за весь період спостереження.

При цьому, якщо в 1-шу добу захворювання показники ліпідного обміну у хворих обох груп статистично не відрізнялися, на 10-ту рівень загального ХС у II групі був вищим, ніж у пацієн-

Таблиця 1

## Зміни ліпідного обміну в ранній період ГКС залежно від медикаментозного лікування, ммоль/л

Статистичний показник	Група Доба	Загальний ХС		ХС ЛПВЩ		ХС ЛПНЩ		ХС ЛПДНЩ		ТГ	
		1	10	1	10	1	10	1	10	1	10
M	1	4,95	4,00	1,12	1,17	2,81	2,21	1,02	0,64	1,79	1,53
	2	4,59	4,92	1,48	1,15	2,68	2,81	0,97	0,61	1,52	1,74
m	1	0,25	0,14	0,06	0,03	0,23	0,16	0,14	10,04	0,18	0,12
	2	0,15	0,18	0,12	0,03	0,14	0,15	0,14	0,04	0,28	0,17
σ	1	1,37	0,74	0,29	0,17	1,21	0,84	0,64	0,19	0,94	0,64
	2	0,80	0,96	0,68	0,17	0,77	0,82	0,49	0,21	1,51	0,92
s	1	1,88	0,55	0,085	0,03	1,47	0,70	0,41	0,04	0,87	0,41
	2	0,64	0,91	0,46	0,03	0,59	0,68	0,24	0,04	2,29	0,85
Ex	1	-0,48	-0,51	0,61	0,03	-0,23	0,12	-0,48	-0,11	0,23	-0,52
	2	-1,70	-0,81	3,54	-1,79	-1,47	-0,21	2,18	2,40	5,98	0,75
As	1	0,91	-0,11	-0,59	0,72	0,65	0,48	0,90	0,38	1,06	0,58
	2	0,51	0,28	0,11	0,07	0,47	0,33	0,29	0,09	2,43	1,28
Півширини ДІ	1	0,49	0,27	0,10	0,06	0,43	0,80	0,30	0,07	0,39	0,22
	2	0,23	0,28	0,20	0,05	0,22	0,24	0,14	0,06	0,44	0,27
95% ДІ	1	4,46— — 5,44	3,73— — 4,27	1,02— — 1,22	1,11— — 1,23	2,38— — 3,24	1,41— — 3,01	0,72— — 1,32	0,57— — 0,71	1,40— — 2,18	1,31— — 1,75
	2	4,36— — 4,82	4,64— — 5,2	1,28— — 1,68	1,10— — 1,20	2,46— — 2,90	2,57— — 3,05	0,83— — 1,11	0,55— — 0,67	1,08— — 1,96	1,47— — 2,01

## Двовибірковий F-тест для різних дисперсій

$p(x_1 - x_2)$	0,28	0,1622	0,7085	0,8641	0,2234
$p(x_1^1 - x_2^1)$	0,0226	0,7485	0,0749	0,8496	0,0519
$p(x_1 - x_1^1)$	0,0018	0,4482	0,0350	0,0136	0,2234
$p(x_2 - x_2^1)$	0,4355	0,0550	0,7249	0,2545	0,2545

Примітка (тут і далі): 1)  $p(x_1 - x_2)$  — різниця показників між групами і в 1-шу добу ГКС; 2)  $p(x_1^1 - x_2^1)$  — різниця показників між групами на 10-ту добу ГКС; 3)  $p(x_1 - x_1^1)$  — різниця показників у I групі в 1-шу та на 10-ту добу ГКС; 4)  $p(x_2 - x_2^1)$  — різниця показників у II групі в 1-шу та на 10-ту добу ГКС.

тів I — відповідно 4,9 (1,0) та 4,0 (0,7) ммоль/л ( $p = 0,0226$ ).

Проведені з метою підтвердження статистичної значущості різниці між середніми показниками в обох групах двовибірковий F-тест та порівняння ДІ двох середніх підтвердили результати попереднього аналізу (табл. 2).

У I групі протягом 10 діб рівень загального ХС знизився до 0,9 ммоль/л (95 % ДІ різниці 0,25—1,59 ммоль/л), ХС ЛПНЩ — до 0,6 ммоль/л (95 % ДІ 0,03—1,17 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ — до 0,4 ммоль/л (95 % ДІ 0,03—0,68 ммоль/л). Статистично підтверджено різницю рівнів загального ХС у обох групах на 10-ту добу, яка становила 0,9 ммоль/л (95 % ДІ 0,25—1,59 ммоль/л), а також тенденцію до зниження рівня ХС ЛПВЩ у II групі на 10-ту добу (на 0,33 ммоль/л; 95 % ДІ 0,01—0,65 ммоль/л).

Таким чином, можна зробити висновок: статини в перші 10 діб ГКС не поліпшують ліпідний обмін. Непризначення статинів у цей період супроводжується зниженням рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ.

Такий висновок має, на перший погляд, парадоксальний вигляд. Проте слід згадати, що у хворих з гострим ІМ спостерігається тимчасове зниження рівнів атерогенних ліпідів. Цей феномен дістав назву «синдром спонтанних змін ліпідограми в гострий період ІМ». Його описали ще у 50-ті роки минулого сторіччя G. Björck та співавт. [9], які засвідчили зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ на 10—20 % та збільшення вмісту ТГ на 20—30 % у хворих із гострим ІМ вже після 24 год розвитку стану. Тому АСС/АНА рекомендують оцінювати показники ліпідного обміну в 1-шу добу ІМ, щоб точніше визначати стан ліпідного обміну, оскільки дослідження в більш пізні строки може показати занижені показники ліпідограми [7, 12]. Згідно з даними Р.К. Nigam та співавт., які також підтвердили максимальну наближеність показників ліпідограми до «звичайної» для пацієнта в 1-шу добу ІМ, спонтанні зміни ліпідограми максимальні на 7-му добу ІМ і зберігаються 3 міс [17].

Хоча феномен спонтанних змін ліпідограми у хворих з гострим ІМ описано вже майже 60 років

Таблиця 2

Різниця середніх і довірчі інтервали для різниць показників ліпідного обміну в ранній період ГКС\*, ммоль/л

Статистичний показник	ХС $x_1^1 - x_2^1$	ХС $x_1 - x_1^1$	ХС ЛПВЩ $x_2 - x_2^1$	ХС ЛПНЩ $x_1 - x_1^1$	ХС ЛПДНЩ $x_1 - x_1^1$	ТГ $x_1^1 - x_2^1$
$M_1 - M_2$	0,92	0,95	0,33	0,6	0,38	0,22
dt	36	57	42	54	42	35
$t_a$	2,20	2,01	2,06	2,01	2,06	2,2
$s^2$	0,66	1,23	0,25	1,13	0,23	0,55
s	0,81	1,11	0,49	1,06	0,47	0,74
$S_{M_1 - M_2}$	0,30	0,28	0,15	0,28	0,14	0,28
50 % ДІ	0,67	0,57	0,32	0,57	0,30	0,62
95 % ДІ	0,25—1,59	0,38—1,52	0,01—0,65	0,03—1,17	0,03—0,675	-0,40—0,82

Примітка. \* Наведено показники статистично підтверджених різниць.

тому, його причини досі вивчені недостатньо. Розвиток цього синдрому пов'язують із компенсаторним інгібуванням процесів ліполізу і вивільненням есенційних поліненасичених жирних кислот та/або підсиленням їхньої утилізації в киснезалежних біохімічних реакціях на етапі утворення ейкозаноїдів [2].

Ще одним механізмом розвитку синдрому спонтанних змін ліпідограми у хворих в ранній період ІМ є системне запалення, що супроводжується вторинним токсичним ураженням унаслідок всмоктування продуктів розпаду тканин, нейроендокринною відповіддю та метаболічною реакцією — так званим синдромом гіперметаболізму [3].

За синдрому системної запальної відповіді змінюється метаболізм вуглеводів, білків та ліпідів. Для обміну ліпідів за синдрому гіперметаболізму характерні посилення ліполізу та гальмування ліпогенезу [3].

Ймовірно, синдром спонтанних змін ліпідограми у хворих у ранній період ІМ є виявом гіперметаболізму внаслідок системного запалення. У цьому разі зрозумілими стають спрямованість змін показників ліпідограми в бік «нормалізації» у пацієнтів І групи, які не отримували статини («класичні» прояви синдрому спонтанних змін ліпідограми), та їхня стабільність у разі призначення статинів у пацієнтів ІІ групи (немає синдрому спонтанних змін ліпідограми, ймовірно, внаслідок зниження вираженості системного запалення).

Рівень С-реактивного білка визначали у хворих обох груп у 1-шу і на 10-ту добу ГКС (табл. 3).

За 10 діб після розвитку ІМ у І групі знизився рівень С-реактивного білка від 5,0 (3,8) до 2,8 (2,7) мг/л ( $p = 0,0283$ ). Різниця становила 2,2 мг/л (95 % ДІ 0,24—4,06 мг/л). У цей період у ІІ групі середній показник знизився від 21,6 (17,9) до 4,7 (2,6) мг/л ( $p = 0,0036$ ). Різниця становила 16,93 мг/л (95 % ДІ 6,56—27,28 мг/л).

У класичній роботі L. M. Killingsworth та співавт. довели, що динаміка рівнів індикаторів гострофазової відповіді при гострому ІМ має три фази [15]. С-реактивний білок (а також інгібітори протеаз, антихімотрипсин, гаптоглобін і фібриноген) належить до індикаторів І-ї фази, які, підвищуючись з І-ї доби ІМ, досягають максимуму на 5-й та нормалізуються до кінця 3-го тижня.

Таблиця 3

Зміни С-реактивного білка в ранній період ГКС залежно від медикаментозного лікування

Статистичний показник	Група Доба	С-реактивний білок	
		1	10
M	1	4,97	2,82
	2	21,59	4,66
m	1	0,77	0,55
	2	4,78	0,68
$\sigma$	1	3,75	2,71
	2	17,92	2,57
s	1	14,07	7,32
	2	321,11	6,59
Ex	1	0,02	1,83
	2	-1,09	-0,36
As	1	0,88	1,52
	2	0,82	0,12
Півширини ДІ	1	1,34	0,97
	2	6,41	0,92
95 % ДІ	1	3,63—6,31	1,85—3,79
	2	15,18—28,00	3,74—5,58
Двовибірковий F-тест для різних дисперсій			
$p(x_1 - x_2)$		0,0041	
$p(x_1^1 - x_2^1)$		0,0454	
$p(x_1 - x_1^1)$		0,0283	
$p(x_2 - x_2^1)$		0,0036	

Таблиця 4

Зміни показників ендотеліальної функції в ранній період ГКС залежно від медикаментозного лікування, мм

Статистичний показник	Група Доба	Початкові показники		ЕНЗВД		ЕЗВД	
		1	10	1	10	1	10
M	1	5,61	5,54	6,10	6,13	6,50	6,39
	2	5,54	5,63	5,99	6,10	6,26	6,47
m	1	0,08	0,08	0,07	0,07	0,08	0,10
	2	0,10	0,12	0,13	0,10	0,18	0,14
$\sigma$	1	0,46	0,46	0,38	0,40	0,49	0,54
	2	0,56	0,63	0,69	0,57	0,99	0,74
s	1	0,22	0,21	0,21	0,16	0,21	0,29
	2	0,31	0,40	0,48	0,33	0,99	0,30
Ex	1	-1,36	-0,68	-0,63	0,83	0,24	0,54
	2	3,41	4,10	4,85	3,86	0,97	1,52
As	1	-0,16	0,37	-0,62	0,84	-1,13	0,29
	2	-1,63	-1,97	-2,00	-1,82	-1,09	-0,78
Півширини ДІ	1	0,14	0,14	0,11	0,12	0,13	0,16
	2	0,16	0,19	0,20	0,17	0,29	0,22
95 % ДІ	1	5,47—5,75	5,40—5,70	5,99—6,21	6,01—6,25	6,37—6,63	6,23—6,55
	2	5,38—5,70	5,44—5,82	5,79—6,19	5,93—6,27	5,97—6,55	6,27—6,69

Двовибірковий F-тест для різних дисперсій

$p(x_1-x_2)$	0,7922	0,7922
$p(x_1^1-x_2^1)$	0,7506	0,7126
$p(x_1-x_1^1)$	0,2145	0,7126
$p(x_2-x_2^1)$	0,2108	0,8295

Зв'язок запалення й ліпідного обміну відомий. Причинами порушень обміну ліпідів називають [3, 14]:

- прямий вплив флогенного чинника з ферментною і неферментною деструкцією мембранних фосfolіпідів, гліколіпідів та інших ліпідовмісних структур з вивільненням вільних жирних кислот, вільних ліпідів і утворенням кетокислот;
- інтенсифікацію гідролізу ліпідів і їхніх комплексів з іншими речовинами внаслідок підвищеного вивільнення ліпаз і фосfolіпаз з ушкоджених клітин, а також лейкоцитів, які накопичуються в осередках запалення;
- активізацію деструкції ліпідів за рахунок інтенсифікації реакцій вільнорадикального перикисного окислення ліпідів з накопиченням надлишку неметаболізованих сполук (наприклад, гідроперекисів ліпідів), що мають виразний руйнівний ефект у стосовно органічних речовин. Порушеннями обміну ліпідів у разі запалення [14];
- активізацію процесів ліполізу і накопичення продуктів ліполізу;
- гальмування реакцій синтезу ліпідів;
- активізацію перекисного окислення ліпідів і накопичення перекисів і гідроперекисів ліпідів.

Таким чином, на 10-ту добу ГКС зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ у хворих, які не отримували гіполіпідемічну терапію, незначно (на 2,2 ммоль/л) знижується рівень С-реактивного білка, що відображає динаміку показника за гострого запального процесу. У хворих II групи, які отримували статини, зниження його рівня було в 7,9 раза більшим (на 16,9 ммоль/л), що можна пов'язати з плейотропною (протизапальною) дією статину.

У пацієнтів обох груп у 1-шу добу ГКС виявлено ареактивність судин плечової артерії як на ендотеліозалежні (компресійний тест), так і на ендотелінезалежні чинники (гостра проба з нітрогліцерином), яка зберігалась на 10-ту добу без вірогідної різниці середніх величин ( $p$  між показниками в групах до та після лікування, а також між групами коливалася від 0,2108 до 0,8295) (табл. 4).

Отримані нами дані свідчать про те, що хворі з ГКС мають виразні порушення ЕНЗВД і ЕЗВД, які зберігаються протягом перших 10 діб ГКС незалежно від того, отримували пацієнти статин чи ні.

Інші дослідники також довели, що ендотеліальна дисфункція у хворих, які перенесли ГКС, зберігається й через 3 міс [5].

За результатами великого рандомізованого контрольованого дослідження RECIFE, призна-

чення статину одразу після розвитку ГКС супроводжується стійким поліпшенням функції ендотелію тільки до 6-го тижня лікування [10]. J. A. Vita та співавт. поліпшення ендотеліальної функції не спостерігали під час лікування хворих із хронічною ІХС із застосуванням симвастатину протягом 6 міс, хоча помічено вірогідне зниження у сироватці крові рівнів загального ХС і ХС ЛПНП [18].

### Висновки

1. Таким чином, статини (розувастатин) у перші 10 діб ГКС виявляють плейотропні ефекти, впливаючи на вираженість системного запалення.

2. Характерний для хворих із ГКС синдром спонтанних змін ліпидограми зі зниженням рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, згідно з теоретичним обґрунтуванням та нашими даними, може бути виявом феномену гіперметаболізму,

асоційованого із системним запаленням. Цього не спостерігається у хворих, які отримували статин та у яких уже в перші 10 діб ГКС виявлено зниження вираженості системного запалення (зниження рівня С-реактивного білка на 16,92 мг/л; 95 % ДІ 6,56—27,28 мг/л).

3. Аналіз результатів дослідження ЕНЗВД й ЕЗВД продемонстрував ареактивність судин плечової артерії у хворих із ГКС зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ, яка зберігалася весь період спостереження, в тому числі й у хворих, які приймали статин. Це свідчить про те, що 10-добова терапія статином не впливає на ендотеліальну функцію. З огляду на повідомлення про те, що статини мають виражений нормалізуючий вплив на ендотеліальну функцію за тривалого прийому, наші результати можна пояснити нетривалим періодом спостереження.

### Література

1. Бадюк М.І., Ярош Т.В. Основи наукових досліджень у військовій медицині. — К.: УВМА, 2011. — 292 с.
2. Брюзгина Т.С., Гичка С.Г., Рева С.Н. Динамика изменений жирно-кислотного состава потабольных в остром периоде инфаркта миокарда // *Врачеб. дело.* — 1998. — № 5. — С. 104—106.
3. Интенсивная терапия. Национальное руководство: в 2 т. / Под ред. Б.Р. Гельфанда. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2011. — 960 с.
4. Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. — ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2013. — 240 с.
5. Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Глебова О.В. Эндотелиальная функция и кардиогемодинамика в кластерах, разделенных по уровню эндотелина-1, при остром инфаркте миокарда и позднем постинфарктном периоде // *Международ. мед. журн.* — 2012. — № 1. — С. 22—27.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.07.2014 № 455 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST».
7. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, N 4. — P. 78—1408.
8. Bavry A.A., Mood G.R., Kumbhani D.J. et al. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — Vol. 7. — P. 135—141.
9. Biorck G., Blomqvist G., Sievers J. et al. Cholesterol values in patients with myocardial infarction and in a normal control group // *Acta Med. Scand.* — 1957. — Vol. 156. — P. 493—497.
10. Dupuis J. Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins // *Atherosclerosis Supplements.* — 2001. — Vol. 2, N 1. — P. 9—14.
11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1769—1818.
12. Focused update of the ACC/AHA (2007) Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (2004) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 210—247.
13. Fonarow G., Wright R., Spencer F. et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality // *Am. J. Cardiology.* — 2005. — Vol. 96. — P. 611—616.
14. <http://medicalplanet.su/Patfiz/113.html> Medical Planet
15. Killingsworth L.M. Plasma protein implicated in the inflammatory as new in marker proteins in information // *Clin. Immun. Immunopath.* — 1982. — Vol. 25. — P. 21—31.
16. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2285—2293.
17. Nigam P.K., Narain V.S., Hasan M. Iserum lipid profile in patients with acute myocardial infarction // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* — 2004. — Vol. 19 (1). — P. 67—70.
18. Vita J.A., Yeung A.C., Winniford M. Effect of cholestrol—lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 846—885.

*З.В. Левшова*

### **Влияние терапии статинами на течение раннего периода острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST на электрокардиограмме**

Главный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», г. Киев

**Цель работы** — изучить плеiotропные эффекты статинов в госпитальный период острого коронарного синдрома на основании оценки влияния препаратов этой группы на липидный спектр, выраженность системного воспаления и эндотелиальную функцию.

**Материалы и методы.** Обследовано 87 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. Пациенты I группы (n = 34) получали традиционную терапию, II (n = 53) — дополнительно розувастатин по 10 мг/сут.

**Результаты и обсуждение.** Статистически подтвержден более высокий уровень общего холестерина во II группе на 10-е сутки — на 0,9 ммоль/л (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,25—1,59 ммоль/л).

На 10-е сутки у больных, которые не получали статины, снизился уровень С-реактивного белка на 2,2 мг/л (95 % ДИ 0,24—4,06 мг/л), у больных, которые его получали, — на 16,93 мг/л (95 % ДИ 6,56—27,28 мг/л; p = 0,0036).

Параметры эндотелиальной функции в первые 10 сут ОКС в обеих группах не изменились.

**Выводы.** Назначение розувастатина в 1-е сутки ОКС приводит к уменьшению выраженности системного воспаления (снижению уровня С-реактивного белка на 16,92 мг/л; 95 % ДИ 6,56—27,28 мг/л), что предотвращает развитие признаков феномена гиперметаболизма и синдрома спонтанных изменений липидограммы.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, статины, розувастатин, синдром гиперметаболизма, синдром спонтанных изменений липидограммы.

*Z.V. Levshova*

### **Impact of statin therapy on the course of early period of acute coronary syndromewith ST-segment elevation**

The Main Military Medical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

**Objective.** To study pleiotropic effects of statins during in-patient period of acute coronary syndrome (ACS) on the basis of evaluation of the effects of these medications on the lipid profile, systemic inflammation intensity and endothelium function.

**Materials and methods.** The investigation involved 87 patients with ACS with ST-segment elevation. Patients of the group I (n = 34) received conventional therapy, patients from group II (n = 53) received additional rosuvastatin (10 mg/day).

**Results and discussion.** The significantly higher plasma levels of total cholesterol was defined in the patients from group II on the 10th day of treatment: by (0.9 mmol/l; 95 % confidence interval (CI) 0.25—1.59 mmol/l).

It was shown that C-reactive protein levels were reduced on the 10th day by (2.2 mg/l; 95 % CI 0.24—4.06 mg/l) in the group of patients without statin therapy and by (16.93 mg/l; 95 % CI 6.56—27.28 mg/l) in the group of patients on statin therapy (p = 0.0036).

Endothelium function measurements didn't change during the first 10 days of ACS in both groups.

**Conclusions.** Rosuvastatin administration at first day of the ACS resulted in reduction of systemic inflammation severity (reduction of C-reactive protein levels by 16.92 mg/l; 95 % CI 6.56—27.28 mg/l), followed by averting development of hypermetabolism phenomenon signs as well as spontaneous lipid profile changes syndrome.

**Key words:** acute coronary syndrome, statins, rosuvastatin, hypermetabolism syndrome, spontaneous lipid profile changes syndrome.