

in women diagnosed - changes in total lipids (TL) ($p_{2,3}=0.03$). Correlation analysis showed an inverse correlation between indicators glycosylated hemoglobin and total cholesterol (TH) ($r=-0,99$; $p=0.02$) and a direct Homeostatic Model Assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and VLDL cholesterol ($r=+0,82$, $p=0.045$) in men with diabetes duration to 5 years; between indicators HOMA-IR and TH ($r=+0,82$; $p=0.01$), HOMA-IR and TH ($r=+0,82$; $p=0.02$) in men with diabetes duration of more than 15 years.

Conclusions. An important role in the early stages of dyslipidemiya course of DM type 2. With increasing duration of diabetes dyslipidemiya was significantly reduced.

Key words: diabetes mellitus type 2, stable angina, dyslipoproteyidemiya.

Відомості про автора:

Капустинська Оксана Степанівна – асистент кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФГДО ЛНМУ імені Д.Галицького. Адреса: Львів, вул. Пекарська, 69.

УДК 616.2-008.331.1

© С.М. КИСЕЛЬОВ, 2014

С.М. Кисельов

ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ СТАТИНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА ПІСЛЯ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ Запорізький державний медичний університет

Вступ. Серцево-судинна патологія залишається основною проблемою сучасної кардіології в усьому світі і зокрема в Україні, де поширеність та смертність від ІХС є одними з найвищих в Європі.

Ціль. Вивчити плеiotропний вплив різних доз статинів на коагуляційні і агрегаційні ланки гемостазу, внутрішньосерцеву гемодинаміку та частоту виникнення ускладнень у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка після тромболітичної терапії.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 67 пацієнтів (43 чоловіка та 24 жінки). Усі хворі отримали системний тромболізис та базисну терапію. Залежно від дози статинів, що входили до складу базисної терапії, хворих поділили на групи: перша – низькодозовий, друга – середньодозовий, третя – високодозовий режим дозування. Всім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ на п'яту добу.

Результати. Встановлено, що протеїн С у третій групі був значно вищим у порівнянні з першою групою. Сироватковий рівень фактору Віллебранда у третій групі був значно нижчим ніж у першій та другій групах, як і експресія

молекул судинної адгезії sVCAM-1. Протромбін і фібриноген у третій групі виявився нижчим у порівнянні з першою і другою групами. Ступінь агрегації у першій групі виявився вищим за другу та третю групи, швидкість агрегації була суттєво більшою у першій групі ніж у третій, а час агрегації – значно менший. Виявлено збільшення потужності глобальної систолічної функції та зменшення діастолічної дисфункції ЛШ у групах з високодозовими режимами прийому статинів.

Висновки. При застосуванні середніх та високих доз статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда спостерігається зниження згортальної здатності крові, як на рівні коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу, зниження активності імунного запалення та дисфункції судинного ендотелію, вищі показники глобальної систолічної функції ЛШ та менш виражені порушення діастолічної функції ЛШ.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, плейотропний ефект статинів, тромболітична терапія

ВСТУП

Серцево-судинна патологія залишається основною проблемою сучасної кардіології в усьому світі і зокрема в Україні, де поширеність та смертність від ішемічної хвороби серця є одними з найвищих в Європі [3, 5]. Широке впровадження ангіопластики тромболітичної терапії (ТЛТ) у лікування гострого Q-інфаркту міокарда (Q-IM) призвело до вагомого зниження кількості ускладнень та смертності [7]. Водночас результати численних експериментальних, епідеміологічних та клінічних досліджень, проведених протягом останніх років, не залишають сумнівів щодо впливу порушень ліпідного обміну на розвиток Q-IM та його ускладнень [6, 8, 9, 10]. За результатами досліджень PROVE-IT-TIMI, MIRACL, інтенсивне лікування статинами призводить до значного зниження смертності та частоти серйозних серцево-судинних подій при ГКС [1,6]. Результати мета аналізів досліджень інтенсивної терапії з застосуванням статинів показали, що агресивне лікування дає кращі результати порівняно з терапією більш низької інтенсивності у профілактиці інфаркту міокарда та інсульту у пацієнтів зі встановленою ІХС незалежно від вихідних параметрів ХСЛПНЦ [10]. Плейотропні ефекти статинів дозволяють обґрунтувати та пояснити ці спостереження, але і досі не з'ясовано як змінюються показники, що характеризують позахолестериновий вплив статинів в залежності від дозового режиму [9].

Ціль: вивчити плейотропний вплив різних доз статинів на коагуляційні і агрегаційні ланки гемостазу, внутрішньосерцеву гемодинаміку та частоту виникнення ускладнень у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка після тромболітичної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 67 пацієнтів (43 чоловіка та 24 жінки), середній вік – $64,5 \pm 7,2$ лет, що надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна

лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» з діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих проводили згідно Протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q) від 03.11.2011 року. Усі хворі отримали тромболітичну терапію за допомогою Стрептокінази та базисну терапію, яка включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин та клопідогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати за потреби. Залежно від режиму дозування статинів, хворих поділили на групи: перша (18 осіб) – низькодозовий режим (аторвастатин 20 мг/добу або розувастатин 10 мг/добу), друга (27 осіб) – середньодозовий (аторвастатин 40 мг/добу або розувастатин 20 мг/добу), третя (22 особи) – високодозовий (аторвастатин 80 мг/добу або розувастатин 40 мг/добу). Групи були порівняні за віком, статтю та наявності супутніх захворювань. Всім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ на п'яту добу. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньо-серцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) серця. Сироваткові рівні протеїну С, фактору Віллебранда, D-димеру і молекул адгезії sVCAM-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (керівник – професор Абрамов А.В.). Показники агрегації тромбоцитів оцінювали на двоканальному лазерному агрегометрі AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Білорусь). В якості індуктора агрегації використовували адреналін. Вивчали ступінь (%), швидкість (% за хв.) та час агрегації (хв.).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми "Statistica" (version 6.0, StatSoftInc, США). Характер розподілу перемінних в варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – Me ($Q_{25} - Q_{75}$). Достовірність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні і Вілкоксона, достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Для визначення характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення коагуляційного гемостазу (табл. 1) виявило, що протеїн С у третій групі був значно вищим у порівнянні з першою групою та статистично не відрізнявся від значень у другій групі (на 9,2%, $p < 0,05$ та 8,0%, $p > 0,05$ відповідно), сироватковий рівень фактору Віллебранда у третій групі був значно нижчим ніж у першій та другій групах (на 20,8%, $p < 0,05$ та 23,6%, $p < 0,05$ відповідно), подібна ситуація спостерігалась і з експресією молекул судинної адгезії sVCAM-1, рівень якої у третій групі був значущо нижчим ніж у першій та другій групах (на 9,8%, $p < 0,05$ та 10,8%, $p < 0,05$ відповідно). Статистично вірогідних відмінностей у рівні D-димеру у крові пацієнтів різних груп виявлено не було. Протромбін у третій групі виявився нижчим у порівнянні з першою і другою групами (на 13,1%, $p < 0,05$ та 29,2%, $p < 0,05$ відповідно), як і фібриноген (на 10,2%, $p < 0,05$ та 10,5%, $p < 0,05$ відповідно). Як щодо агрегації тромбоцитів, то ступінь агрегації у першій групі виявився вищим за другу та третю групи (на 15,5%, $p < 0,05$ та 21,0%, $p < 0,05$ відповідно), швидкість агрегації була суттєво більшою у першій групі ніж у третій (на 26,7%, $p < 0,05$), а час агрегації – значно менший (на 16,2%, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Характеристика системи гемостазу

Показник	1 група, n=18	2 група, n=27	3 група, n=22
Коагуляційний гемостаз			
Протеїн С, %	61,3±1,8	62,1±1,4	67,5±0,7*
Фактор Віллебранда, Ед/мл	0,87±0,09	0,89±0,07	0,72±0,05**
sVCAM-1, нг/мл	1116,9±12,5	1127,3±14,3	1017,0±24,3**
D-димер, нг/мл	141,6±12,3	124,5±15,8	129,7±19,4
Протромбін, %	93,1±3,1	106,4±2,4	82,3±1,9**
Фібриноген, г/л	3,36±0,05	3,37±0,07	3,05±0,06**
Гематокрит, од.	0,43±0,04	0,43±0,12	0,46±0,2
Власна ретракція, %	35,4±7,5	33,2±4,6	36,8±3,2
Сумарна ретракція, %	58,4±4,8	50,9±2,8	56,3±4,1
Агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	52,8±0,5	44,6±0,7*	41,7±1,0*
Час, хв.	6,8±0,7	7,5±0,6	7,9±0,3*
Швидкість, % за хв.	27,7±0,6	23,4±0,5	20,3±0,3*

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ($p < 0,05$), # - розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ($p < 0,05$).

Такі особливості ймовірно віддзеркалюють плейотропні ефекти статинів щодо зниження згортальної здатності крові, як на рівні коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу. Більш високий рівень протеїну С призводить до пригнічення коагуляційних властивостей крові та асоціюється з меншим

ризиком тромбоемболії [4]. Роль молекул судинної адгезії sVCAM-1 не обмежується впливом на загортальну систему крові, а може розглядатися також як маркер активності запальних процесів [2]. З наведених даних видно, що призначення високих доз статинів сприяє зниженню активності системного запалення, що підтверджується меншими значеннями фібриногену і протромбіну у хворих третьої групи. Більш високий рівень фактора Віллебрандає маркером більш активного розвитку імунного запалення на тлі дисфункції ендотелію у групах хворих, що отримували низькі і середні дози статинів. Відсутність суттєвих відмінностей у рівні D-димеру можна пояснити проведенням лікування після тромболітичної терапії та під час прийому антикоагулянтів, що обумовлює низький рівень цього показника.

При вивченні структурно-функціональних показників серця (табл. 2) у третій групі у порівнянні з першою та другою відмічено суттєву перевагу кінцево-діастолічного (на 13,3%, $p<0,05$ та 15,9%, $p<0,05$ відповідно), кінцево-систолического (на 17,8%, $p<0,05$ та 24,3%, $p<0,05$ відповідно) розмірів та фракції викиду (на 13,6%, $p<0,05$); у другій та третій групах у порівнянні з першою більшими виявились ударний об'єм (на 30,4%, $p<0,05$ та 22,7%, $p<0,05$ відповідно), ударний індекс (на 45,3%, $p<0,05$ та 46,7%, $p<0,05$ відповідно), серцевий викид (на 27,9%, $p<0,05$ та 27,3%, $p<0,05$ відповідно) та серцевий індекс (на 33,7%, $p<0,05$ та 37,2%, $p<0,05$ відповідно), що свідчить про збільшення потужності глобальної систолічної функції ЛШ у групах з високодозовими режимами прийому статинів.

Таблиця 2

Структурно-функціональні показники серця

Показник	1 група, n=18	2 група, n=27	3 група, n=22
ЛП, см	3,7±0,35	4,05±0,47	4,22±0,23
МШП, см	0,93±0,15	1,10±0,12	0,97±0,08
КДР ЛП, см	5,70±0,42	5,83±0,23	5,03±0,14**
ЗС ЛП, см	1,14±0,06	1,16±0,04	1,17±0,14
КСР ЛП, см	4,75±0,12	5,01±0,17	4,03±0,13**
ВТС, од.	0,41±0,06	0,39±0,04	0,43±0,08
ІММ ЛП, г	102,8±8,1	139,7±5,3	121,3±7,6
ФВ, %	44,1±0,9	43,5±2,3	50,1±1,0**
УО, мл	54,6±4,6	71,2±6,2*	67,0±4,1*
УІ, мл/м ²	30,2±5,5	43,9±2,7*	44,3±3,8*
СВ, л/хв	4,54±0,23	5,81±0,11*	5,78±0,15*
СІ, л/хв/м ²	2,58±0,20	3,45±0,21*	3,54±0,18*
VE, м/с	0,47 (0,41; 0,52)	0,59 (0,52; 0,63)*	0,69 (0,66; 0,75)*
VA, м/с	0,52 (0,49; 0,57)	0,32 (0,31; 0,36)*	0,41 (0,37; 0,43)*
VE/VA	0,84±0,07	1,42±0,08*	1,53±0,06*
DT, мс	161,9±2,3	127,4±1,5*	131,3±1,9*
IVRT, мс	118,3±2,4	79,4±3,2*	96,4±2,5*
СрТЛА, мм рт.ст.	32,6±7,1	31,5±4,2	29,3±2,1
Феномен спонт. контрастування	12,1%	3,7%	4,5%
Аневризма ЛШ	16,7%	11,1%	9,1%
Тромб ЛШ	5,5%	7,4%	0%

Примітка: * - розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ($p<0,05$), # - розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ($p<0,05$).

Крім того, у другій і третій групах у порівнянні з першою відмічено більші значення швидкості кровотоку під час раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (на 25,5%, $p < 0,05$ та 46,8%, $p < 0,05$ відповідно) та співвідношення швидкостей трансмітрального кровотоку (на 69,0%, $p < 0,05$ та 82,1%, $p < 0,05$ відповідно) на тлі менших значень швидкості кровотоку під час систоли передсердь (на 38,5%, $p < 0,05$ та 21,2%, $p < 0,05$ відповідно), часу уповільнення трансмітрального кровотоку (на 21,3%, $p < 0,05$ та 18,9%, $p < 0,05$ відповідно) та часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ (на 32,8%, $p < 0,05$ та 18,5%, $p < 0,05$ відповідно), що свідчить про більшу вираженість порушень діастолічної функції ЛШ на тлі низькодозових режимів лікування статинами.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні середніх та високих доз статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокардаспостерігається зниження згортальної здатності крові, як на рівні коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу.

2. Раннє використання статинів у високих дозах при лікуванні хворих на Q-інфаркту міокарда сприяє зниженню активності імунного запалення та дисфункції судинного ендотелію.

3. При застосуванні високих доз статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда спостерігаються вищі показники глобальної систолічної функції ЛШ та менш виражені порушення діастолічної функції ЛШ.

Подальші дослідження патогенетичних механізмів та особливостей клінічного перебігу гострого Q-інфаркту міокарда ЛШ дозволять визначити можливі шляхи профілактики життєво небезпечних ускладнень та оптимізувати лікувальну тактику.

Література

1. Барна О.М. Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину / Барна О.М. // Укр. мед. часопис. – 2013. - №5 (97). – С. 93-98.
2. Закирова А.Н. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р., Закирова Н.Э. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(1). – С. 35-39.
3. Лутай М.І. Статини у профілактиці серцево-судинних ускладнень / Лутай М.І., Лисенко А.Ф. – 2007. - №4 (14). – С. 39-44.
4. Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии / Платонова Т.Н., Заичко Н.В., Чернышенко Т.М. [и др.] // Лабораторна діагностика. – 2010. – №4 (54). – С. 3-10
5. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітико-статистичний посібник / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К. - 2013. - 240 с.
6. TIMI Study Group Effect of intensive statin the rapy on clinical outcomes among patients under going percutaneous coronary intervention for acutecoronary syndrome / Gibson C.M., Pride Y.B., Hochberg C.P. [et al.] // Substudy. J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, N 24. – P. 2290–2295.
7. Halvorsen S. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention / Halvorsen S., Huber K. // Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 105. – P. 390 – 395.

8. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials / Hulten E., Jackson J.L., Douglas K. [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1814–1821.

9. Kausik K. Ray. Cannon. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes / Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon // Journal of the American College of Cardiology. - 2005. - Vol. 46.- P. 1425-1433.

10. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease / Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. // Clin. Med. Insights Cardiol. – 2012. - N6. – P. 17–33.

С.М. Киселев

Плейотропные эффекты статинов при лечении больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии

Запорожский государственный медицинский университет

Вступление. Сердечнососудистая патология остается основной проблемой современной кардиологии во всем мире и, в частности в Украине, где распространенность и смертность от ИБС являются одними из наиболее высоких в Европе.

Цель. Изучить плейотропное влияние различных доз статинов на коагуляционные и агрегационные звенья гемостаза, внутрисердечную гемодинамику и частоту развития осложнений у больных острым Q-инфарктом миокарда левого желудочка послетромболитической терапии.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 67 пациентов (43 мужчины и 24 женщины). Всем больные получали системный тромболитический базисную терапию. В зависимости от дозы статинов, которые входили в состав базисной терапии, пациентов разделили на группы: первая – низкодозовый, вторая – среднедозовый, третья – высокодозовый режим лечения. Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное обследование, ЭКГ и ЭхоКГ на пятые сутки.

Результаты. Установлено, что протеин С в третьей группе был значительно выше по сравнению с первой группой. Сывороточный уровень фактора Виллебранда в третьей группе был значительно ниже, чем в первой и второй группах, как и экспрессия молекул сосудистой адгезии sVCAM-1. Протромбин и фибриноген в третьей группе оказался ниже в сравнении с первой и второй группами. Степень агрегации в первой группе оказалась выше, чем во второй и третьей группах, скорость агрегации была существенно больше в первой группе, чем в третьей, а время агрегации – значительно меньше. Выявлено увеличение глобальной систолической функции уменьшение диастолической дисфункции ЛЖв группах с высокодозовыми режимами приема статинов. Выводы. При использовании средних и высоких доз статинов у больных острым Q-инфарктом миокарда отмечается снижение свертывающей способности крови, как на уровне коагуляционного, так и агрегационного звеньев гемостаза, снижение активности иммунного воспаления и дисфунк-

ции сосудистого эндотелия, более высокие показатели глобальной систолической функции ЛЖ и менее выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, плейотропный эффект статинов, тромболитическая терапия.

S. Kyseliov

Pleiotropic effects of statins in treatment of patients with acute q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

Zaporizhzhia State Medical University

Introduction. Cardiovascular disease remains a major problem in modern cardiology throughout the world and, in particular, in Ukraine, where the prevalence and mortality from ischemic heart disease (IHD) are among the highest in Europe.

Aim. To study the pleiotropic effect of different doses of statins to aggregation and coagulation properties of hemostasis, intracardiac hemodynamics and incidence of complications in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy.

Materials and methods. The study involved 67 patients (43 men and 24 women). All the patients received systemic thrombolysis and basic therapy. Depending on the dose of statins, which were part of the basic treatment, the patients were divided into groups. The first group was received low-dose treatment regimen, the second group –medium-dose treatment regimen, the third group - high-dose treatment regimen. All the patients were performed clinical and laboratory examination by ECG and echoCG on the fifth day.

Results. It has been established that the protein C in the third group was significantly higher compared with that in the first group. Serum levels of vWF in the third group was significantly lower than in the first and second groups, as well as the expression of vascular adhesion molecules sVCAM- 1. Prothrombin and fibrinogen in the third group was lower compared with the first and second groups. The degree of aggregation in the first group was higher than in the second and third groups, the aggregation rate was significantly higher in the first group than in the third, and the aggregation time - much less. It was revealed an increase in global systolic function and reduction of diastolic dysfunction in groups with high-dose regimen of statins. Conclusions. When using medium and high doses of statins in patients with acute Q-wave myocardial infarction it is observed reduction of blood clotting, both at the level of coagulation and aggregation components of hemostasis, decreased activity of immune inflammation and vascular endothelial dysfunction, higher rates of global LV systolic function and less severe LV diastolic dysfunction.

Key words: Q-wave myocardial infarction, pleiotropic effect of statins, thrombolytic therapy.

Відомості про автора:

Кисельов Сергій Михайлович - к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ. Адреса: Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.