

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА”

СТЕПУРА АНТОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.127-005.8-036.11-092+615.22

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАННЬОЇ
ІНТЕНСИВНОЇ ГПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, м. Київ

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Пархоменко Олександр Миколайович,

Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Тащук Віктор Корнійович,

ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет” Міністерства охорони здоров’я України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, м. Чернівці

доктор медичних наук, професор

Жарінов Олег Йосипович,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров’я України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

Захист відбудеться “18” червня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий “ ____ ” _____ 2019 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. При проведенні вторинної профілактики серцево-судинних захворювань провідну роль відіграє ліпідкорегуюча терапія статинами (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2016). За останні два десятиріччя дослідження щодо застосування статинів показали позитивний клінічний ефект при застосуванні високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії та зниженні рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (Armitage J. et al., 2019). Відповідно до європейських та українських рекомендацій, одним з принципів лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) є проведення ліпідзнижуючої терапії з досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ (Libby P., 2005). На підставі проведених досліджень цільовий рівень ХС ЛПНЩ в пацієнтів після ГКС був встановлений на рівні $<1,81$ ммоль/л (70 мг/дл) (Catapano A.L. et al., 2016). Можливість досягнення додаткового клінічного ефекту при подальшому зменшенні ХС ЛПНЩ нижче цього рівня на сьогодні перебуває подальшого вивчення. Доведено, що гіполіпідемічний ефект езетимібу за ефективністю відповідає зниженню ХС ЛПНЩ при терапії статинами, а їх комбінація має додатковий гіполіпідемічний ефект. У дослідженні IMPROVE-IT (2017), де оцінювалася ефективність комбінації симвастатину й езетимібу, було показано, що зменшення ХС ЛПНЩ в пацієнтів, які перенесли ГКС, нижче 1,37 ммоль/л (53 мг/дл) супроводжувалося зменшенням ризику розвитку серцево-судинних подій (Cannon C.P., Braunwald E. et al, 2017). У дослідженні EASE (Pearson T.A., et al, 2005), в яке були включені 3030 пацієнтів, при додаванні до терапії статинами езетимібу було отримане додаткове зниження ХС ЛПНЩ в середньому на 23 %. Лікування було особливо ефективним в осіб, які не змогли досягти цільових значень на тлі монотерапії статинами. У дослідженні VYVA (2005) було показано, що додавання до статинотерапії езетимібу більш виражено знижує ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами (Ballantyne C.M. et al., 2005). Застосування езетимібу в комбінації з аторвастатином надалі може розглядатися як альтернатива високоінтенсивній монотерапії статинами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України згідно з планом науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії “Визначити клініко-прогностичне значення маркерів судинної реактивності у хворих на гострий коронарний синдром” (№ держреєстрації 0113U002056). Здобувач є співвиконавцем цього дослідження.

Мета і завдання дослідження: Підвищення ефективності лікування хворих на гострий інфаркт міокарда шляхом застосування ранньої високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії та зменшення ускладнень в госпітальному та постгоспітальному періодах захворювання.

При виконанні роботи вирішувались наступні завдання:

1. Оцінити особливості клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда під впливом раннього призначення гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності.
2. Вивчити вплив раннього призначення гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності на загальноклінічні, біохімічні показники крові у хворих на гострий інфаркт міокарда.

3. Оцінити характер змін функції ендотелію на тлі раннього призначення гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності.

4. Вивчити стан коронарного кровотоку на тканинному рівні після ургентного стентування та постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка під впливом раннього призначення гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності.

5. Оцінити фармакологічний профіль безпеки високих доз статинів у ранні терміни гострого інфаркту міокарда.

Об'єкт дослідження: Гострий коронарний синдром зі стійкою елевацією сегмента ST.

Предмет дослідження: інтенсивність гіполіпідемічної терапії (ГЛТ), показники клінічного та раннього постгоспітального перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ), параметри ефективності ревазуляризації міокарда та дані внутрішньосерцевої гемодинаміки, частота серцево-судинних ускладнень (ССУ) протягом періоду спостереження.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальні методи обстеження); двовимірні трансторакальна ехокардіографія; коронарорентрокулографія; проба з ендотелійзалежною вазодилатацією; лабораторні (загальний та біохімічний аналізи крові в динаміці обстеження, С-реактивний білок (СРБ)).

Наукова новизна отриманих результатів. У хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, які на ранньому етапі лікування до проведення стентування інфарктзалежної коронарної артерії приймали високоінтенсивну ГЛТ або до середньоінтенсивної додавали езетиміб, досягали цільових значень ХС ЛПНЩ. Призначення на ранньому етапі лікування високоінтенсивної ГЛТ чи середньоінтенсивної з езетимібом зменшує розвиток повторних ангінозних болів і постінфарктної стенокардії в госпітальному періоді, прояви гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) на 5-у добу лікування та розвинення комбінованої кінцевої точки (рання постінфарктна стенокардія (РПС), рецидив інфаркту міокарда (ІМ), ГЛШН на 5-у добу, смерть), розвиток повторного ІМ та комбінованої кінцевої точки (ІМ та смерть) у постгоспітальному періоді.

Показано позитивний вплив раннього призначення високодозової ГЛТ або додавання до середньоінтенсивної езетимібу на мікроциркуляцію міокарда після ургентного стентування та зменшення розвитку постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (РЛШ) на тлі високоінтенсивної ГЛТ.

Доведено, що призначення високоінтенсивної ГЛТ або додавання до середньоінтенсивної езетимібу призводить до досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ, що впливає на покращення відповіді судини на ендотелій-залежну пробу з вазодилатацією.

Практичне значення отриманих результатів. У дослідженні обґрунтована концепція застосування ранньої високоінтенсивної ГЛТ, або середньоінтенсивної з додаванням езетимібу для покращення клінічного перебігу госпітального та раннього постгоспітального періодів. Показане покращення мікроциркуляції міокарда після ургентного стентування у хворих з високоінтенсивною ГЛТ або середньоінтенсивною з додаванням езетимібу.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику кардіологічного центру Миколаївської обласної клінічної лікарні, відділення реанімації та інтенсивної терапії, відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування, відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, відділення рентген-хірургічної невідкладної допомоги, ДУ “Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії, МОЗ України”, відділення гострої коронарної недостатності та порушення ритму Черкаського обласного кардіологічного центру, відділення для хворих на інфаркт міокарда з палатою інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 5.

За результатами проведеного дослідження отримано: деклараційний патент України на корисну модель № 87291, МПК: А61К 31/40, А61К 31/397, А61Р 9/10, номер заявки а201211143 «спосіб лікування гострого інфаркту міокарда, при якому для ранньої гіполіпідемічної терапії використовують низькодозову фіксовану комбінацію аторвастатину 10 мг та езетиміб 10 мг один раз на добу з першого дня лікування» / Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Степура А.О., Іркін О.І., Довгань Н.В., Кожухов С.М., Скаржевський О.М., власник патенту ДУ ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України, патент опубліковано 25.02.2013, бюл. 4.

Особистий внесок здобувача. Тема наукової роботи, мета та завдання дослідження сформульовані дисертантом спільно з науковим керівником. Робота виконана особисто автором, самостійно визначена актуальність теми, проведений огляд сучасної літератури, виконаний патентний пошук за тематикою дисертації, встановлений обсяг необхідних досліджень. Дослідження проводилися на клінічній базі ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України. На основі аналізу історій хвороби стаціонарних хворих, які проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії створена та заповнена комп’ютерна база даних; самостійно проліковані й обстежені всі пацієнти. Здійснене проспективне спостереження хворих. Автором особисто проведена обробка статистичних даних, проаналізовані й узагальнені отримані результати, сформульовані положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації, результати відображені в наукових публікаціях і доповідях. Автор самостійно написав та оформив текст дисертаційної роботи. Дисертаційна робота є особистою працею автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені на: підсумкових наукових конференціях ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України “Актуальні питання сучасної кардіології”, присвячених пам’яті М.Д. Стражеска (м. Київ, 1-2 березня 2012 р.; 5-6 березня 2014 р.; 2-3 березня 2017 р.; 14 лютого 2019 р.); XIII, XIV, XVIII, XIX національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2012 р.; 18-20 вересня 2013 р.; 20-22 вересня 2017 р.; 26-28 вересня 2018 р.); ESC Congress (м. Барселона, Іспанія, 26-30 серпня 2017 р.; м. Мюнхен, Німеччина, 25-29 серпня

2018 р.). Апробація дисертації відбулася на засіданні Наукової ради ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 12 наукових праць, зокрема 5 статей у спеціалізованих фахових виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз, 7 тез у матеріалах наукових конгресів і конференцій, 3 в іноземних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 176 сторінках комп’ютерного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 21 рисунком, 33 таблицями. Список використаної літератури містить 212 джерел, зокрема 28 – кирилицею, 184 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. У дослідження були включені 135 хворих на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. Досліджувані групи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Вони були розподілені на 4 групи за методом випадкової вибірки. До I групи включили 26 пацієнтів, яким була призначена комбінація 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу. II група складалася з 24 осіб, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг. III група включала 43 пацієнти, яким призначили 80 мг аторвастатину. IV групу складала 42 хворих, які отримували комбінацію 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу.

Основними критеріями включення в дослідження були наступні: ГКС з елевацією сегмента ST у перші 12 годин, вік хворих від 18 років, проведення ургентної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ПТКА). Клінічний діагноз ГІМ підтверджувався на підставі клінічних, електрокардіографічних і лабораторних критеріїв відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012 та 2017 рр.) та Асоціації кардіологів України (2012 та 2017 рр.). Усі хворі отримували стандартне лікування згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012 р.) та Асоціації кардіологів України (2012 р.). Відмінностей у базисній медикаментозній терапії за групами отримано не було.

Використовували наступні критерії виключення: тяжкі порушення функції печінки, нирок, кардіогенний шок.

Був проведений аналіз частоти реєстрації ускладнень – рецидив ГІМ, поява РПКС, наявність ГЛШН на 5-у добу від початку захворювання, смерть, а також комбінована кінцева точка (рецидив ІМ, РПКС, ГЛШН).

Тривалість віддаленого спостереження становила 90 діб. Кінцевими точками вважалися настання серцево-судинної смерті (ССС) або розвиток повторного ІМ, проведення реваскуляризації міокарда методом аортокоронарного шунтування

(АКШ) або стентування коронарних артерій, а також комбінована кінцева точка (розвиток повторного ІМ або смерть).

Усім пацієнтам при надходженні була виконана коронаровентрикулографія (КВГ), у відділенні інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії з катетеризаційною лабораторією (керівник – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.М.Соколов) зі стентуванням інфарктзалежної артерії. У дослідженні за даними коронароангіографії достовірних відмінностей між досліджуваними групами хворих щодо характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій виявлено не було. Реваскуляризацію міокарда оцінювали за ступенем відновлення кровотоку в епікардіальних коронарних артеріях за класифікацією ТІМІ. Також вивчали показники тканинної перфузії за шкалою MBG (Myocardial Blush Grade – ступінь перфузії міокарда).

Усім пацієнтам при надходженні, на 10-у та 90-у доби проводили забір венозної крові для визначення ліпідної панелі, загального аналізу крові, біохімічних показників, СРБ.

Для вивчення функції ендотелію на 1-у добу хворим здійснювалася манжетова проба з ендотелій-залежною вазодилатацією (ЕЗВД) як відсоток приросту діаметра плечової артерії від вихідного розміру. Повторне обстеження виконувалося на 10-у та 90-у доби. ЕЗВД визначали за допомогою ультразвукової діагностики лінійним датчиком LA523K (4-13 MHz).

Ехокардіографічне дослідження всім пацієнтам проводили на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) в 1-у, 10-у та 90-у доби захворювання. Оцінювали розвиток постінфарктної дилатації – збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) на ≥ 25 % до 90-ї доби захворювання та кінцевого діастолічного індексу (КДІ) більше 75 мл/м^2 .

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням таблиць Microsoft Office Excel 2010 і статистичних програм SPSS (версія 12, США). Достовірність відмінностей визначали на основі t-критерію Стьюдента. Для порівняння показників відносних часток у групах використовували парний критерій Вілкоксона. Значення $p < 0,05$ вважалося достовірним. Результати були представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення. При спостереженні ускладнень у госпітальному періоді було встановлено, що рецидивування ангінозного болю в 1-у добу в досліджуваних групах не відрізнялося. РПІС в IV групі була найменшою (2,38 %) і достовірно відрізнялася від II групи, в якій відсоток її виявлення спостерігався на рівні 20,8 % ($p < 0,05$), що було співставно з хворими I групи. У I і III групах достовірної різниці виявлено не було. У госпітальному періоді рецидивування ІМ в досліджуваних групах не відрізнялося. ГЛШН достовірно частіше спостерігалася протягом 1-ї доби в II групі порівняно з I (20,83 % і 4 %; $p < 0,05$). Надалі на 3-у та 5-у доби відсоток виявлення зменшувався в усіх групах. Порушення серцевого ритму, шлуночкової тахікардії частіше спостерігалися в III (9,3 %) і IV (11,9 %) групах порівняно з I ($p < 0,05$). Інші ускладнення, як-от ГПМК, нестабільна стенокардія, повторний ІМ та смертність

достовірно не відрізнялися. З огляду на відмінності в режимі дозування та досягнення гіполіпідемічного ефекту в дизайні дослідження були виділені дві підгрупи. I та II групи (10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу, 40 мг аторвастатину) розглядали як пацієнтів із середньою, III та IV (80 мг аторвастатину, 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу) – високою інтенсивністю ГЛТ. З огляду на вказаний поділ, оцінка клінічних даних була проведена в порівнянні цих двох підгруп. Ангінозні приступи достовірно частіше рецидивували в пацієнтів першої підгрупи порівняно з другою (10 % і 1,17 % відповідно; $p < 0,05$). Також у першій підгрупі частіше виникала РПС (18 % і 4,7 % відповідно; $p < 0,05$). Рецидивування ІМ та розвиток ГСН при надходженні в 1-у та 3-ю доби в групах не відрізнялися. У пацієнтів першої підгрупи зберігався високий відсоток виникнення ГЛШН на 5-у добу відносно підгрупи високоінтенсивної ХСЗ терапії (10 % і 2,35 % відповідно; $p < 0,05$) (рис. 1). При порівнянні частоти розвитку порушень серцевого ритму та смертності різниці виявлено не було.

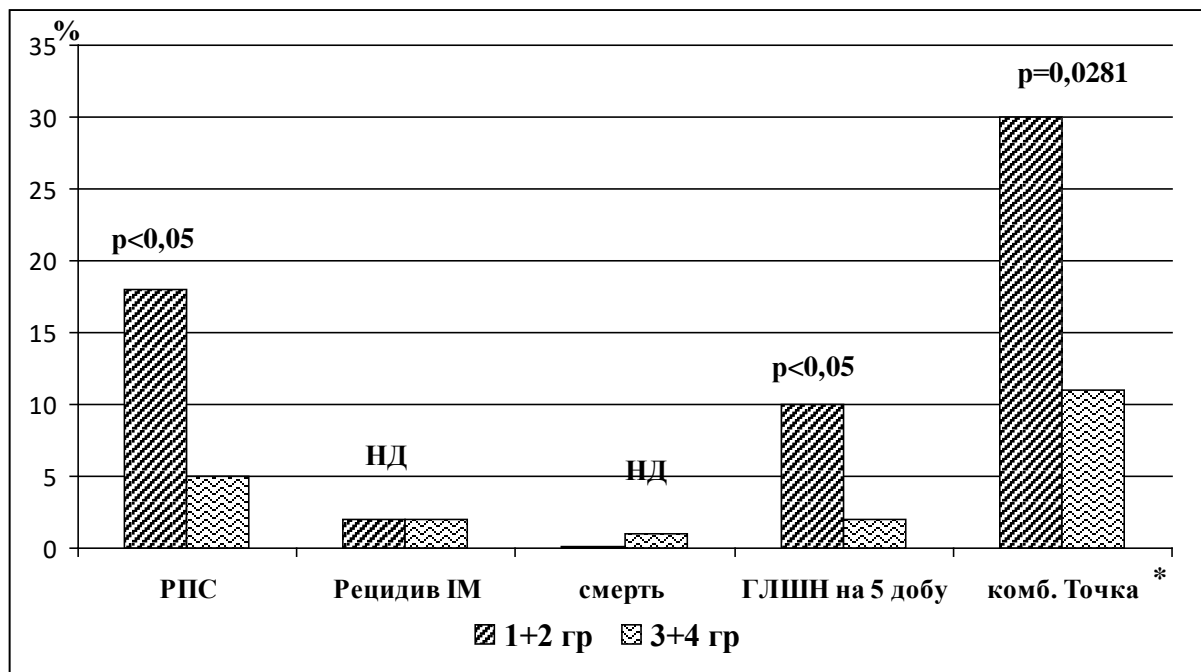


Рис. 1. Розподіл клінічних подій у госпітальному періоді за групами середньо- та високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії: * – РПС та рецидив ІМ та ГЛШН на 5 добу та смерть

Пацієнти I та II груп достовірно частіше досягали комбінованої кінцевої точки порівняно з III та IV (19,5 % і 7 % відповідно; $p = 0,0281$). При подальшому спостереженні протягом 90 діб після перенесеного ГКС у хворих I та II груп достовірно частіше відмічалися розвиток повторного ІМ (6 % проти 0 %; $p = 0,027$) і досягнення комбінованої кінцевої точки (ІМ або смерть) (8,0 % проти 1,17 %; $p = 0,042$) (рис. 2).

Ризик розвитку рецидивів ангінозних болів за 1-у добу в першій підгрупі був у 8,5 разів вищим (95 % ДІ 1,02-70,2), також частіше розвивалися РПС (HR 3,82 (95 % ДІ 1,2-11,8)) і комбінована кінцева точка (HR 5,1 (95 % ДІ 1,9-13,2)). При оцінці ризику розвитку подій у позагоспітальному періоді було виявлено, що в

пацієнтів другої підгрупи рідше виникали повторний ІМ або смерть (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1)).

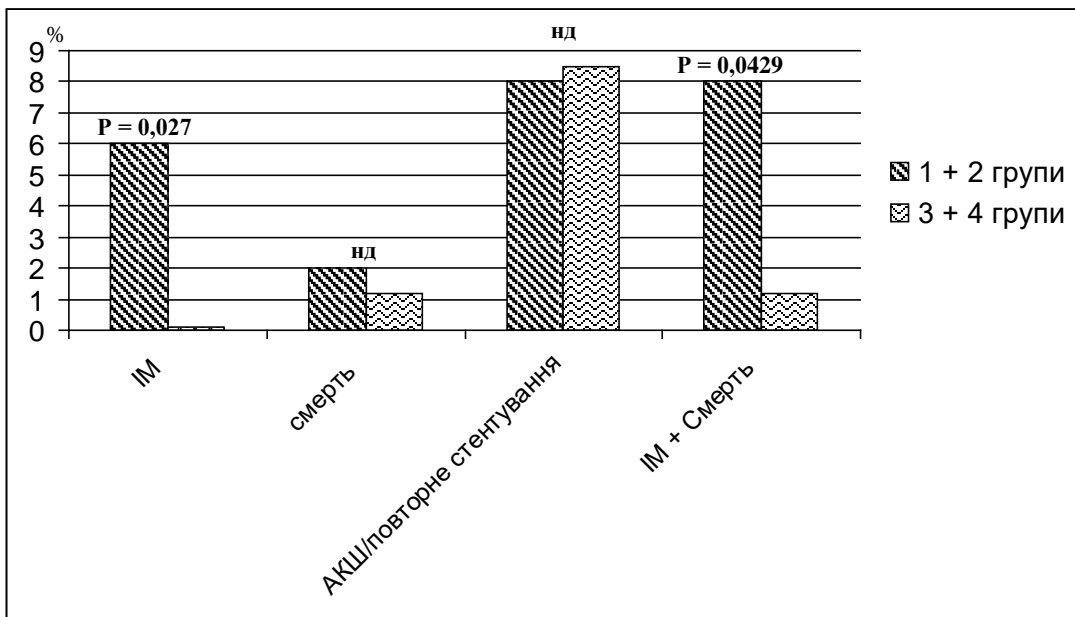


Рис. 2. Розподіл клінічних подій у позагоспітальному періоді за групами середньо- та високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії

При вивченні динаміки зниження холестерину було виявлено, що при надходженні середній рівень загального холестерину в досліджуваних групах не відрізнявся. На тлі лікування на 10-у добу спостерігався достовірно менший середній рівень загального холестерину в III ((4,38±0,24) ммоль/л) і IV ((4,16±0,23) ммоль/л) групах по відношенню до I ((4,82±0,27) ммоль/л; $p < 0,05$). У пацієнтів II групи він становив (4,47±0,22) ммоль/л. На 90-у добу спостереження середній рівень холестерину в III ((3,75±0,25) ммоль/л) і IV ((3,38±0,21) ммоль/л) групах був достовірно нижчим порівняно з I, в якій він складав (4,18±0,23) ммоль/л ($p < 0,05$). У II групі середній рівень холестерину становив (4,14±0,18) ммоль/л і достовірно відрізнявся від IV ($p < 0,05$). Достовірної різниці між II та III групами не відмічалось.

У всіх пацієнтів очікувано відзначалося зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ на 10-у та 90-у доби спостереження. У I групі ХС ЛПНЩ при надходженні складав (4,14±0,25) ммоль/л, на 10-у добу – (2,85±0,24) ммоль/л, 90-у – (2,24±0,22) ммоль/л. У II групі середній рівень ХС ЛПНЩ знижувався інтенсивніше, проте, як і в I, рекомендовані значення досягнуті не були. У II групі ХС ЛПНЩ при надходженні становив (4,07±0,18) ммоль/л, на 10-у добу – (2,81±0,22) ммоль/л, 90-у – (2,12±0,19) ммоль/л; у III – (3,76±0,21) ммоль/л, (2,08±0,22) ммоль/л, (1,75±0,18) ммоль/л; у IV – (3,95±0,2±0,21) ммоль/л, (2,09±0,22) ммоль/л, (1,55±0,21) ммоль/л відповідно (табл. 1).

У I групі на 10-у добу 26 % пацієнтів отримали зниження ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л, II – 31 %, IV – 38 %, найбільше осіб, які досягли рекомендованих значень, було в III групі (42 %). На 90-у добу досягнення цього рівня спостерігалось в 43 % пацієнтів I групи, 46 % – II, 52 % – III, 53 % – IV.

Зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності в групах під час спостереження

Група	ХС ЛПНЩ, ммоль/л		
	1-а доба	10-а доба	90-а доба
I група	4,14±0,27	2,85±0,25*	2,24±0,23*
II група	4,07±0,28	2,8±0,24*	2,12±0,17*
III група	3,76±0,21	2,08±0,16*	1,75±0,11*
IV група	3,95±0,16	2,09±0,14*	1,55±0,09*
p	нд	<0,05	<0,05

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з 1-ю добою захворювання; нд – недостовірно.

Об'єднавши показники зменшення ХС ЛПНЩ нижче цільового рівня або $< 50\%$, на 90-у добу спостереження відзначили більш виражений гіполіпідемічний ефект у пацієнтів IV групи порівняно з I та II. Досягнення комбінованого значення спостерігалось в 53% осіб I групи, 50% – II, достовірно частіше отримання комбінованої точки відмічалось у хворих IV групи (86% ; $p < 0,05$). При об'єднанні I та II груп і порівнянні з поєднаними III та IV відмітили, що пацієнти, які приймали більш активну терапію (80 мг аторвастатину чи 40 мг аторвастатину в комбінації з езетимібом), частіше досягали рекомендованих значень ХС ЛПНЩ на 90-у добу ($33,3\%$ проти $66,1\%$; $p < 0,05$) або зменшення ХС ЛПНЩ нижче рекомендованих значень або на 50% від початкового ($50,0\%$ проти $76,5\%$; $p < 0,001$).

При вивченні середнього рівня тригліцеридів (ТГ) при надходженні відмічалися достовірні відмінності між показниками III та IV груп порівняно з I та II ($p < 0,01$). У I групі середній рівень ТГ становив ($1,63 \pm 0,16$) ммоль/л, II – ($1,34 \pm 0,16$) ммоль/л, I та II групи між собою не відрізнялися. У III групі він складав ($2,31 \pm 0,22$) ммоль/л, IV – ($2,1 \pm 0,22$) ммоль/л, III та IV групи також достовірно не різнилися між собою. На 10-у добу захворювання відмічалось зниження ТГ у всіх групах. У I групі середній рівень ТГ становив ($1,39 \pm 0,11$) ммоль/л, у II він знизився до ($1,28 \pm 0,1$) ммоль/л. У III групі на 10-у добу цей показник зменшився до ($2,07 \pm 0,14$) ммоль/л, IV – ($2,05 \pm 0,14$) ммоль/л. Достовірно відрізнялися I та II групи порівняно з III та IV ($p < 0,001$). У позагоспітальному періоді спостереження в I групі зниження середнього рівня ТГ спостерігалось на рівні ($1,09 \pm 0,09$) ммоль/л, II – ($1,06 \pm 0,12$) ммоль/л, IV – ($1,19 \pm 0,11$) ммоль/л, ці групи між собою не відрізнялися. Достовірні відмінності були отримані між вказаними групами порівняно з III, де зниження середнього рівня ТГ було найменшим і становило ($1,84 \pm 0,11$) ммоль/л ($p < 0,0005$).

При оцінці значень СРБ було виявлено, що при надходженні середній рівень був помірно підвищеним у всіх групах і достовірно не відрізнявся між ними. Водночас на 10-у добу в I групі середній показник СРБ був достовірно вищим ($14,7 \pm 0,3$ мг/л), що відрізнялося від даних II ($11,1 \pm 0,2$) мг/л, III ($11,8 \pm 0,24$) мг/л і

IV ($(12,4 \pm 0,24)$ мг/л) груп ($p < 0,05$). На 90-у добу показник стабілізувався, був нижче норми та не відрізнявся між групами.

За результатами дослідження у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST було виявлене зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ протягом 1-ої доби захворювання в усіх групах з наступним збільшенням цього показника в динаміці спостереження. На 10-у та 90-у доби спостереження показники достовірно не відрізнялися між групами.

Встановлено, що приріст ППЗВ у пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л на 90-у добу, достовірно різнився від осіб, які не отримали цільових значень або знизили ХС ЛПНЩ $< 50\%$ ($(10,6 \pm 1,7)\%$ проти $(8,6 \pm 1,9)\%$; $p < 0,05$).

Усім пацієнтам проводили КВГ та реваскуляризацію міокарда. Ступінь відновлення кровотоку оцінювали за класифікаціями ТІМІ та MBG. У 50 % осіб I групи кровоток був відновлений на рівні ТІМІ 2, ТІМІ 3 й 1 відзначалися в меншому відсотку випадків (17 % і 33 %). ТІМІ 0 у цій групі не зустрічався. ТІМІ 0 і 1 у II групі не спостерігалися, а частіше діагностували ТІМІ 2 (73 %), менше – ТІМІ 3 (27 %). У III групі після стентування достовірно частіше відмічали повне відновлення коронарного кровотоку на рівні ТІМІ 3 (63 %), рідше – ТІМІ 1 і 2 (19 % і 18 % відповідно). У IV групі поновлення коронарного кровотоку на рівні ТІМІ 3 зустрічалася в 52 %, практично в кожного третього пацієнта діагностували ТІМІ 2 (34 %), ТІМІ 1 спостерігалася досить рідко (14 %).

Після реваскуляризації міокарда оцінювали ефективність за рівнем міокардіального кровотоку за шкалою MBG. У I групі відзначався практично рівномірний розподіл відсотків відновлення тканинного кровотоку в зоні інфаркту. MBG 0 і 3 зустрічалися в 23 % випадків, MBG 1 і 2 – 27 %. У II групі тканинний кровоток спостерігався на рівні MBG 2 (40 %) і MBG 0 (33 %), MBG 1 і 3 (14 % і 13 % відповідно). У III групі MBG 3 діагностували в 57 % випадків, MBG 2 – 22 %, MBG 0 і 1 – дуже рідко (11 % і 10 % відповідно). На тлі досить гарного відкриття коронарного кровотоку в IV групі відзначався великий відсоток тканинного на рівні MBG 3 (43 %) та MBG 2 (31 %), MBG 0 і 1 зустрічалися досить рідко (10 % і 16 % відповідно). При порівнянні I та II груп (середньоінтенсивна ГЛТ) з III та IV (високоінтенсивна ГЛТ) було визначено, що ТІМІ 2 достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів I та II груп ($p < 0,001$), а ТІМІ 3 – у хворих з високоінтенсивною терапією ХСЗ препаратами ($p < 0,001$).

ТІМІ 0 і ТІМІ 1 спостерігалися в однаковій кількості випадків. У пацієнтів III та IV груп (активна ГЛТ) відновлення тканинного кровотоку міокарда після стентування було достовірно кращим, ніж у хворих I та II ($p < 0,001$) (рис. 3).

При оцінці рівня перфузії міокарда після стентування було виявлено, що відсутність перфузії (MBG 0) достовірно частіше зустрічалася в пацієнтів із середньоінтенсивною ХСЗ терапією порівняно з високоінтенсивною (27 % проти 10 % відповідно; $p < 0,05$). Перфузія на рівні MBG 3 достовірно частіше спостерігалася у хворих, які вживали високоінтенсивну ХСЗ терапію, ніж середньоінтенсивну (49 % проти 18 % відповідно; $p < 0,001$) (рис. 4).

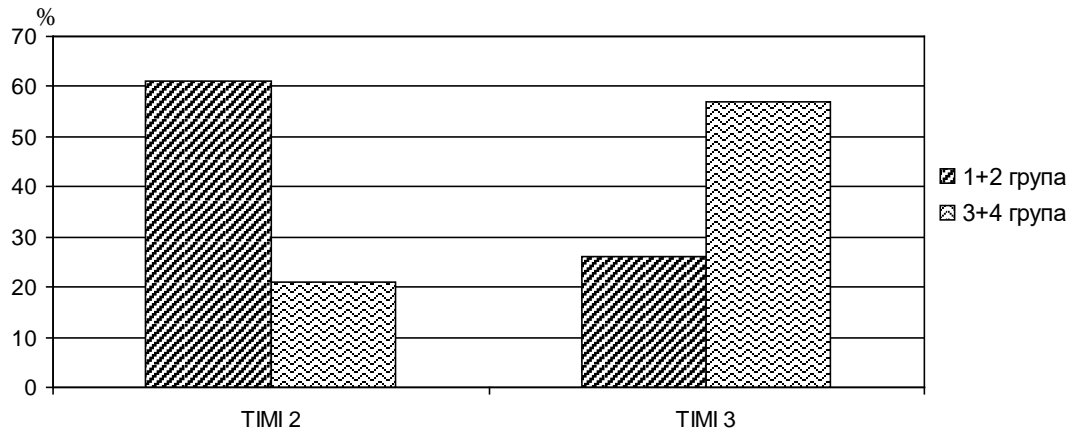


Рис. 3. Швидкість кровотоку в досліджуваних групах за шкалою Thrombolysis In Myocardial Infarction

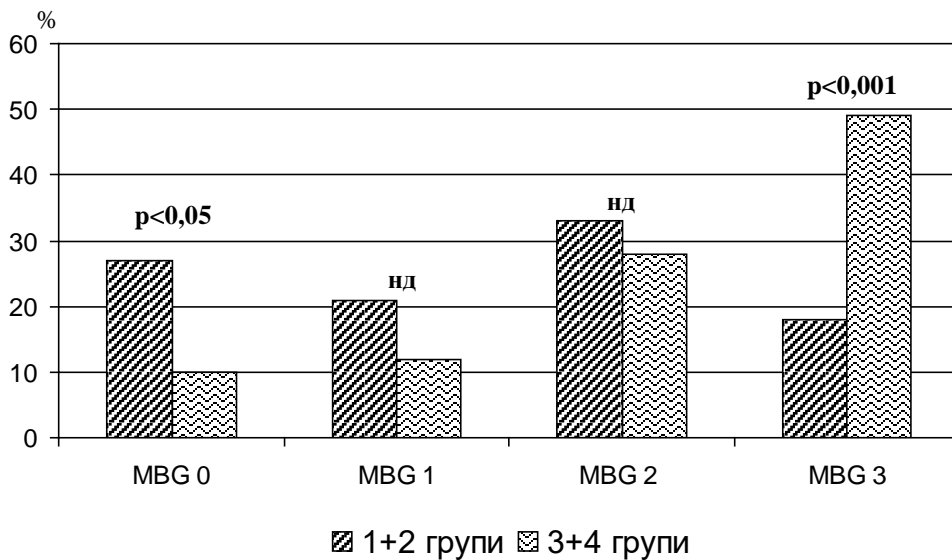


Рис. 4. Відновлення міокардіального кровотоку в досліджуваних групах за шкалою Myocardial Blush Grade

Порівняльна оцінка результатів лікування при 90-денному спостереженні в досліджуваних групах виявила достовірне зменшення частоти розвитку пізньої постінфарктної дилатації в III і IV, більш рідкісну (на 30 %) реєстрацію дилатації при проведенні високоінтенсивної ГЛТ порівняно з середньоінтенсивною ($p < 0,05$). У I і II групах зростання КДІ більше 75 мл/м^2 на 90-у добу спостереження відмічалось в 28 % випадків, III і IV – 9,4 % ($p < 0,05$). При вивченні збільшення КДО на 25 % на 90-у добу було виявлено, що в 50 % пацієнтів I та II груп спостерігалася дилатація КДО проти 35 % у III і IV ($p < 0,05$).

При вивченні переносимості прийому ГЛТ середні рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та білірубину в досліджуваних групах не відрізнялися. Також у жодній групі не відмічалось жовтушності. Ці показники свідчать про гарну переносність холестеринзнижуючої (ХСЗ) терапії різної інтенсивності. На тлі лікування різними режимами ХСЗ терапії (монотерапією

аторвастатином і комбінованою з езетимібом) не було виявлено токсичних порушень у жодній з груп, що свідчить про відсутність токсичного впливу. При оцінці креатинфосфокінази (КФК) крові в динаміці реєстрували невелике збільшення середнього показника на 1-у добу за рахунок вимивання КФК під час ГКС, подальшу стабілізацію на 10-у та 90-у доби спостереження. Впливу на рівень глюкози в досліджуваних групах виявлено не було.

Призначення статинів пацієнтам, які мають підвищений рівень печінкових ферментів або встановлене захворювання печінки, є дилемою. У I, II і IV групах у динаміці спостереження достовірних відмінностей між середніми рівнями АЛТ на 10-у та 90-у доби отримано не було. Також не було відмічено достовірної різниці між зменшенням дози та відміною препарату. У III групі в пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ при надходженні на тлі терапії 80 мг аторвастатину дозу препарату достовірно частіше зменшували в 2 рази (в 6 з 12 (50 %)) порівняно з хворими з нормальним показником (у 2 з 31 (6,4 %)) ($p < 0,01$).

Достовірних відмінностей у відміні гіполіпідемічних препаратів між групами не було. Частота виникнення міопатії в досліджуваних групах не відрізнялася, рабдоміоліз не розвивався. При вивченні функції нирок на різних етапах дослідження не було виявлено впливу різних режимів. Отримані показники свідчать про гарну переносність монотерапії аторвастатином і комбінації аторвастатину з езетимібом. Одним з ускладнень, що зустрічаються після КВГ, є контрастіндукована нефропатія (КІН). Відмінностей у розвитку КІН в групах спостереження знайдено не було.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології щодо обґрунтування тактики гіполіпідемічної терапії та підвищення ефективності лікування хворих на гострий коронарний синдром зі стійкою елевацією сегмента ST.

1. Встановлено, що призначення на ранньому етапі лікування (до стентування) високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії або середньоінтенсивної з езетимібом призводить до досягнення рекомендованих значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності в 76,5 % випадків ($p < 0,001$), зниження запального процесу, покращує коронарний і міокардіальний кровотоки після ургентного стентування, на 30 % зменшує ризик розвитку дилатації лівого шлуночка ($p < 0,05$), у 8,5 разів знижує ризик розвитку рецидиву ангінозного болю на 1-у добу (95 % ДІ 1,02-70,2), розвиток ранньої постінфарктної стенокардії (HR 3,82 (95 % ДІ 1,2-11,8)), комбінованої кінцевої точки (рання постінфарктна стенокардія, рецидив інфаркту міокарда, гостра лівошлуночкова недостатність на 5-у добу, смерть) (HR 5,1 (95 % ДІ 1,9-13,2)), повторного інфаркту міокарда та смерті (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1)).

2. Доведено, що пацієнти, які приймають 40 мг аторвастатину в комбінації з 10 мг езетимібу, досягають рекомендованого значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності у 86 % випадків ($p < 0,05$). При проведенні високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії частіше вдається досягнути рекомендовані значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (76,5 % проти 50,0 %; $p < 0,001$).

3. Встановлено, що високоінтенсивна гіполіпідемічна терапія знижує швидкість осідання еритроцитів на 10-у добу лікування ((13,9±1,8) мм/год проти (11,8±1,4) мм/год; $p=0,044$), а рівень фібриногену на 10-у добу ((340±17,2) мг/л проти (301±15,4) мг/л; $p=0,034$). При вивченні рівня С-реактивного білка було виявлено, що прийом 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу має найменший протизапальний ефект порівняно з іншими групами ((14,7±4,2) мг/л проти (11,7±2,4) мг/л; $p<0,05$).

4. Виявлено, що покращення функції ендотелію у динаміці спостереження реєструється при досягненні цільового рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності $\leq 1,8$ ммоль/л. Приріст потікзалежної вазодилатації в пацієнтів, які отримали вказаний рівень, становив (10,6±1,7) % на 90-у добу та достовірно відрізнявся від осіб, в яких показник холестерину ліпопротеїдів низької щільності був $> 1,8$ ммоль/л або спостерігалася відсутність зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності < 50 % від початкового рівня ((8,6±1,9) %; $p<0,05$).

5. Встановлено, що відновлення міокардіального кровотоку після стентування інфарктзалежної артерії спостерігалось достовірно частіше у пацієнтів з високоінтенсивною гіполіпідемічною терапією (79 % і 74 % проти 50 % і 53 %; $p<0,001$). Порівняльна оцінка результатів лікування при 90-денному спостереженні в досліджуваних групах виявила достовірне зменшення на 30 % частоти розвитку пізньої постінфарктної дилатації у хворих з високоінтенсивною гіполіпідемічною терапією ($p<0,05$).

6. Доведено, що ризик гепатотоксичності, рабдоміолізу, міопатії, міалгії не відрізнявся при призначенні різних режимів гіполіпідемічної терапії. У пацієнтів з підвищеним рівнем аланінамінотрансферази при надходженні, яким прописували 80 мг аторвастатину, достовірно частіше виникала потреба у зниженні дози препарату в 2 рази (50 % проти 6,4 %; $p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST для досягнення рекомендованого значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності рекомендоване призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 80 мг) або середньоінтенсивної в комбінації з езетимібом (аторвастатин 40 мг та езетиміб 10 мг).

2. Хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST для покращення міокардіального кровотоку та зменшення ускладнень у госпітальному та позагоспітальному періодах в ранні терміни (до стентування) рекомендоване прописування високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії або середньоінтенсивної в комбінації з езетимібом.

3. Пацієнтам з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST з підвищеним рівнем аланінамінотрансферази при надходженні рекомендоване призначення комбінації 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Кушнір СП, Белый ДА, Степура АА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Кривчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность ургентной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):21-8. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, збір та обробку матеріалу, брав безпосередню участь у підготовці статті до друку).*
2. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Кушнір СП, Белый ДА, Степура АА. Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 2016;(5):17-23. *(Здобувач особисто проводив збір обстеження, обробку матеріалу, брав безпосередню участь у підготовці статті до друку).*
3. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Иркін ОІ, Білий ДО, Сопко ОО. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Медицина неотлож. состояний. 2014;(3):35-44. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці статті до друку).*
4. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Степура АА, Кушнір СП, Белый ДА. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Медицина неотлож. состояний. 2016;(1):131-6. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, збір та обробку матеріалу, статистичний аналіз, брав безпосередню участь у підготовці статті до друку).*
5. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркін ОІ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012;(4):111-6. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці статті до друку).*
6. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркін ОІ. Сравнительная оценка безопасности и эффективности применения разных режимов гиполипидемической терапии у больных с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2015;(Дод 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіологів України; 2015 Верес 23-25; Київ):115-6. *(Здобувач особисто проводив обстеження та відбір пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці тез до друку).*
7. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Кушнір СП, Степура АА, Белый ДА. Высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия предотвращает развитие патологического ремоделирования левого желудочка у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):90-1. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз*

та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці роботи до друку).

8. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Кушнір СП, Степура АА, Белый ДА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Кривчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоков и ремоделирование ЛЖ у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2017;(Дод 1, Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20-22; Київ):91-2. *(Здобувач особисто проводив обстеження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці тез до друку).*

9. Пархоменко АН, Иркін ОІ, Лутай ЯМ, Степура АА, Белый ДА. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):165-6. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці тез до друку).*

10. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobylyak VJ, Kryvchun AS, Belyu DA. Early intensive lipid-lowering therapy prevents development of no-reflow phenomenon and reduces the incidence of post MI LV remodeling. Eur Heart J. 2017 Aug;38(1):985. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці тез до друку).*

11. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Bilyy D, Kushnir S. Positive dynamics of endothelial function in patients with ST segment elevation MI is associated with LDL cholesterol target level achievement. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar;71(11 Suppl):137. *(Здобувач особисто проводив відбір пацієнтів, обстеження, статистичний аналіз, брав безпосередню участь у підготовці тез до друку).*

12. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. Eur J Heart Fail. 2017;19(Suppl S1, Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure; 2017 Apr 29 – May 2; Paris, France):507-8. *(Здобувач особисто проводив обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, брав безпосередню участь у підготовці роботи до друку).*

АНОТАЦІЯ

Степура А.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування ранньої інтенсивної гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 “Кардіологія”. – Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національна академія медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота мала на меті вивчення зміни ліпідного стану на тлі різної інтенсивності гіполіпідемічної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST, дослідження клінічного перебігу захворювання, стану ендотеліальної функції, ремоделювання міокарда та визначення рівня тканинного та міокардіального кровотоків на фоні використання гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності. Отже, важливо й актуально диференційовано та кількісно оцінити вплив гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності на механізми регуляції для впровадження в клінічну практику індивідуального підходу до лікування хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, гіполіпідемічна терапія, клінічний перебіг, ендотеліальна функція, тканинний та міокардіальний кровоток, ремоделювання міокарда.

АННОТАЦИЯ

Степура А.А. Клинико-патогенетическое обоснование ранней интенсивной гиполлипидемической терапии у больных острым инфарктом миокарда. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 “Кардиология”. – Государственное учреждение “Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско” Национальная академия медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа имела целью изучения изменения липидного состояния на фоне различной интенсивности гиполлипидемической терапии у больных с острым инфарктом миокарда со стойкой элевацией сегмента ST, исследования клинического течения заболевания, состояния эндотелиальной функции, ремоделирования миокарда и определения уровня тканевого и миокардиального кровотока в фоне использования гиполлипидемической терапии различной интенсивности. Следовательно, важно и актуально дифференцированно и количественно оценить влияние гиполлипидемической терапии разной интенсивности на механизмы регуляции для внедрения в клиническую практику индивидуального подхода к лечению больных с острым инфарктом миокарда со стойкой элевацией сегмента ST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гиполлипидемическая терапия, клиническое течение, эндотелиальная функция, тканевой и миокардиальный кровоток, ремоделирования миокарда.

SUMMARY

Stepura A.O. Clinical and pathogenetic substantiation of early intensive hypolipidemic therapy in patients with acute myocardial infarction. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 “Cardiology”. – State Institution “Nationale scientific centre “ Institute of

cardiology named after academician M.D. Strazhesko” Nationale academi of medical sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation work was aimed at studying: the changes in the lipid state against the background of different intensity of hypolipidemic therapy, clinical course of the disease, endothelial function, myocardial remodeling and determination of tissue and myocardial blood flow by treatment of different intensity of hypolipidemic therapy in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Therefore, it is important and relevant to differentiate and quantify the effect of different intensity of hypolipidemic therapy on regulatory mechanisms for the introduction into the clinical practice of an individual approach to the treatment of STEMI patients.

We analyzed the frequency of complications such as recurrent acute myocardial infarction (AMI), the occurrence of early post-infarction angina (EPIA), the presence of acute heart failure (AHF) at the 5th day from the onset of the disease, death and the combined endpoint (myocardial infarction relapse, EPIA, AHF on the 5th day).

The study included 135 patients with STEMI. The patients were divided into 4 groups according to the method of random sampling: 26 persons were included in I who were prescribed a combination of 10 mg of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe; II consisted of 24 patients who received atorvastatin in a dose of 40 mg; III included 43 patients who were prescribed 80 mg of atorvastatin; IV consisted of 42 individuals who received a combination of 40 mg of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe. The duration of the remote observation was 90 days.

Groups of patients did not differ in clinical and anamnestic indicators, as well as concomitant therapy.

The fixed combination of atorvastatin and ezetimibe had a more pronounced hypolipidemic effect compared with monotherapy. The achievement of target levels of Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in groups III and IV was significantly higher than in groups I and II on the 90th day of observation. Patients in group III (61%), who treat by the active lipid-lowering therapy with 80 mg of atorvastatin and 72% of patients – 40 mg atorvastatin and 10 mg ezetimibe ($p < 0.05$) reached target levels of LDL-C.

More pronounced hypolipidemic effect was noted in patients of group IV (40 mg of atorvastatin and 10 mg of ezetimib) compared with I (10 mg atorvastatin and 10 mg ezetimib) and II (40 mg atorvastatin). This patients were reached the target level or reduced more than 50% of initial LDL cholesterol levels.

At the 1st day the risk of recurrence of angina pain in the group with medium-intensity lipid-lowering therapy (LLT) was 8.5 times higher than group high-intensity LLT (95% CI (1.02-70.2)) and EPIA developed more often (HR 3.82 (95% CI 1.2-11.8)) and the combined end point (HR 5.1 (95% CI 1.9-13.2)), respectively.

Assessing the risk of development of events in the out-of-hospital period, recurrent MI and death had higher rates (HR 6.8 (95% CI 1.1-59.1)) in patients who receiving high-intensity therapy. In patients of groups III and IV (high-intensity LLT), recovery of myocardial blood flow after stenting was significantly better than in groups I and II ($p < 0.001$), at the same indicator TIMI.

At the 90-day observation in the studied groups were revealed a significant decrease rates the events of late post-infarction dilatation in groups III and IV (by 30%), registration

of dilatation in patients with high-intensity LLT compared with individuals receiving medium-intensity LLT ($p < 0.05$).

The scientific novelty consists: for the first time the effect of the early administration of different-intensity LLT to decrease LDL cholesterol levels, improve tissue blood flow, and assessed hospital and post-hospital complications in STEMI patients.

The practical significance of the results obtained is that the early administration of high-intensity LLT can improve the level of myocardial blood flow after revascularization, as well as reduce complications after suffering AMI.

Key words: acute myocardial infarction, hypolipidemic therapy, clinical course, endothelial function, tissue and myocardial blood flow, myocardial remodeling.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ	аортокоронарне шунтування
АЛТ	аланінамінотрансфераза
ГІМ	гострий інфаркт міокарда
ГКС	гострий коронарний синдром
ГЛТ	гіполіпідемічна терапія
ГЛШН	гостра лівошлуночкова недостатність
ГПМК	гостре порушення мозкового кровообігу
ГСН	гостра серцева недостатність
ДІ	довірчий інтервал
ЕЗВД	ендотелій-залежна вазодилатація
ІМ	інфаркт міокарда
КВГ	коронаровентрикулографія
КДІ	кінцевий діастолічний індекс
КДО	кінцево-діастолічний об'єм
КІН	контрастіндукована нефропатія
КФК	креатинфосфокіназа
ЛШ	лівий шлуночок
ННЦ	національний науковий центр
ППЗВ	проба з потік-залежною вазодилатацією
ПТКА	перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика
РЛШ	ремоделювання лівого шлуночка
РПІС	рання постінфарктна стенокардія
СРБ	С-реактивний білок
ССС	серцево-судинна смерть
ССУ	серцево-судинні ускладнення
ТГ	тригліцериди
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСЗ	холестеринзнижуючий
АНФ	acute heart failure, гостра серцева недостатність
АМІ	acute myocardial infarction, гострий інфаркт міокарда

LLT	lipid-lowering therapy, гіполіпідемічна терапія
EPIA	early post-infarction angina, рання постінфарктна стенокардія
LDL	Low-density lipoprotein, ліпопротеїдів низької щільності
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction, гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Підписано до друку 10.05.2019 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 43.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua