

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТЕПУРА АНТОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.127-005.8-036.11-092+615.22

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАННЬОЇ
ІНТЕНСИВНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА
ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.О. Степура

Науковий керівник Пархоменко Олександр Миколайович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

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”. – ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМНУ, Київ, 2019.

У дисертаційній роботі запропонована оптимізація лікування хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) зі стійкою елевацією сегмента ST шляхом призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) на тлі досягнення рекомендованих значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Актуальність задачі обумовлена вторинною профілактикою серцево-судинних захворювань, де провідну роль відіграє ліпідкорегуюча терапія.

Основними критеріями включення до бази даних були: ГКС з елевацією сегмента ST на електрокардіографії (ЕКГ), госпіталізація в стаціонар протягом перших 12 годин від початку розвитку симптомів захворювання, вік хворих від 18 років, проведення ургентної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ПТКА). Використовували наступні критерії виключення: тяжкі порушення функції печінки, нирок, кардіогенний шок, набряк легень, тяжка супутня патологія. Проведений аналіз частоти реєстрації ускладнень, як-от рецидив гострого інфаркту міокарда (ГІМ), поява ранньої постінфарктної стенокардії (РПІС), наявність гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) на 5-у добу від початку захворювання, смерть, а також комбінована кінцева точка (рецидив інфаркту міокарда (ІМ), рання післяінфарктна стенокардія (РПІС), ГЛШН на 5-у добу).

У дослідження були включені 135 хворих на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. За методом випадкової вибірки пацієнти були розподілені на 4 групи: до I були включені 26 осіб, яким була призначена комбінація 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу; II складалася з 24 хворих, яким

приписували аторвастатин у дозі 40 мг; III включала 43 особи, які отримували 80 мг аторвастатину; IV складалася з 42 пацієнтів, яким була призначена комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу. Тривалість віддаленого спостереження становила 90 днів. Групи хворих не відрізнялися за клініко-анамнестичними показниками, а також супутньою терапією.

Фіксована комбінація аторвастатину й езетимібу чинить більш виражений холестеринзнижуючий (ХСЗ) ефект порівняно з монотерапією. На 90-у добу спостереження досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ в III і IV групах (високоінтенсивна ХСЗ терапія) було достовірно вищим, ніж у I і II (середньоінтенсивна ХСЗ терапія). 61 % пацієнтів III групи, приймаючи активну ГЛТ 80 мг аторвастатину, досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, 72 % – 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу ($p < 0,05$). Об'єднавши показники зменшення ХС ЛПНЩ нижче цільового рівня або < 50 %, відзначили більш виражений гіполіпідемічний ефект у пацієнтів IV групи (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу) порівняно з I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу) та II (40 мг аторвастатину). При обстеженні пробою з потік-залежною вазодилатацією (ППЗВ) у хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л на 90-у добу, виявилось, що ППЗВ достовірно відрізнялася від пацієнтів, які отримали та не отримали цільових значень. Приріст ППЗВ на 10 та 90 доби в осіб з ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л або зниженням ХС ЛПНЩ ≥ 50 % від початкового на 90-у добу не відрізнявся від пацієнтів з ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л без вказаного зменшення. Можна припустити, що для покращення приросту ППЗВ недостатньо зниження ХС ЛПНЩ на 50 % і більше. Необхідно лише досягнути цільових значень ХС ЛПНЩ.

Ризик розвитку рецидивів ангінозних болів за 1-у добу був у 8,5 разів вищим у групі з середньоінтенсивною ГЛТ (95 % ДІ 1,02-70,2), також у групі, яка приймала менш інтенсивну ГЛТ, частіше розвивалася РПІС (HR 3,82 (95 % ДІ 1,2-11,8)), а також комбінована кінцева точка (HR 5,1 (95 % ДІ 1,9-13,2)). При оцінці ризику розвитку подій у позагоспітальному періоді

виявлено, що в пацієнтів, які вживали високоінтенсивну терапію, рідше виникали повторний ІМ+смерть (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1)). У хворих III та IV груп (активна ГЛТ) відновлення тканинного кровотоку міокарда після стентування було достовірно кращим, ніж у пацієнтів I та II груп ($p < 0,001$), на тлі однакового показника ТІМІ. Порівняльна оцінка результатів лікування при 90-денному спостереженні в досліджуваних групах виявила достовірне зменшення частоти розвитку пізньої постінфарктної дилатації в III і IV групах, більш рідку (на 30 %) реєстрацію дилатації при проведенні високоінтенсивної ГЛТ порівняно з середньоінтенсивною ($p < 0,05$).

Незважаючи на досить непоганий кровоток, після стентування показники рівня тканинного кровотоку згідно з класифікацією Thrombolysis In Myocardial Infarction (ТІМІ) не відрізнялись в досліджуваних групах. При вивченні міокардіального кровотоку за шкалою Myocardial Blush Grade (MBG) 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; $p < 0,001$). Складається враження, що ступінь відкриття судини за шкалою ТІМІ не залежить від дози статину та додавання езетимібу, а є чисто технічною ознакою.

При вивченні переносимості високоінтенсивної ГЛТ було виявлено, що пацієнти які приймали 80 мг аторвастатину при надходженні спостерігалася з підвищеним рівнем АЛТ, середнє значення становило ($69,5 \pm 6,6$) Од/л, та в порівнянні з нормальними значеннями (середній рівень АЛТ $26,1 \pm 1,3$) Од/л ($p < 0,001$). Надалі в даній групі на 10-у та 90-у доби достовірних відмінностей в середньому значенні АЛТ не було виявлено. Достовірної різниці у відміні препарату не спостерігалася. У 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 %)) ($p < 0,01$). Міопатія (маркером якої є збільшення рівня КФК більш ніж у 5 разів при дворазовому вимірюванні) в I і II групах не спостерігалася, в III відмічалася в 1 (2,3 %) пацієнта, IV – 1 (2,4 %). Болі в м'язах (міалгія) спостерігалися значно частіше: в I групі в 2 (7,6 %) осіб, II – 3 (12,4 %), III – 4 (9,3 %), IV – 5 (12 %). Рабдоміоліз – це синдром, що являє собою крайній ступінь міопатії та характеризується руйнуванням клітин м'язової тканини, різким підвищенням рівнів креатинкінази та міоглобіну, міоглобінурією, розвитком гострої ниркової недостатності. Рабдоміоліз у досліджуваних групах 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.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше встановлений вплив раннього призначення різноінтенсивної ГЛТ у хворих на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST на зменшення рівнів ХС ЛПНЩ, покращення рівня тканинного кровотоку, а також здійснена оцінка ускладнень у госпітальному та позагоспітальному періодах. Практична значущість отриманих результатів полягає в тому, що 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 та зменшення дилатації порожнини лівого шлуночку.

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

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 “National Scientific Centre “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology” of the National Academy 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 (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 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.

Despite the fairly good blood flow, after stenting, the levels of tissue blood flow according to the classification of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) did not differ in the study groups. In the study of Myocardial Blush Grade Myocardial Blood Flow (MBG), the lack of perfusion (MBG 0) was significantly more common in patients with moderate hemodialysis compared to high-intensity patients (27% vs. 10%, respectively, $p < 0.05$). Perfusion at MBG level 3 was significantly more common in patients who used high-intensity HRT than the mean intensity (49% versus 18%, respectively, $p < 0.001$). It seems that the degree of opening the vessel on the TIMI scale does not depend on the dose of statin and the addition of ezetimibe, but is a purely technical feature.

In the study of the tolerability of high-intensity HDL, it was found that patients who took 80 mg of atorvastatin had an increased level of ALT at admission, the mean value was (69.5 ± 6.6) ODP / L, and compared with normal values (mean ALT $26, 1 \pm 1.3$) Od / L ($p < 0.001$). Subsequently, on the 10th and 90th days of significant differences in mean ALT was not detected. There was no significant difference in drug discontinuation. In patients with elevated levels of ALT, when administered atorvastatin 80 mg, the dose of dasg was significantly reduced in 2 times (6 in 12 (50%)) compared to patients with normal (2 in 31 (6.4%)) ($p < 0.01$). Myopathy (the marker of which is an increase in the level of KFK by more than 5 times in two-dimensional measurements) was not observed in I and II groups; in III it was noted in 1 (2,3%) patient, IV - 1 (2,4%). Muscle pains (myalgia) were observed more often: in group I in 2 (7.6%) persons, II - 3 (12.4%), III - 4 (9.3%), IV - 5 (12 %) Rhabdomyolysis is a syndrome that is an extreme degree of myopathy and is characterized by destruction of muscle cells, a sharp increase in levels of creatine kinase and myoglobin, myoglobinuria, and the development of acute renal failure. Rhabdomyolysis in the studied groups did not develop. When studying the function of the kidneys at different stages of the study was not detected the effects of different regimes. The obtained data testify to the good tolerability of atorvastatin monotherapy and the combination of atorvastatin and ezetimibe. One of the complications that occur after PCI is contrastindicated

nephropathy (KIN). There were no differences in the development of KIN in the observation groups.

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 blood flow, myocardial blood flow, myocardial remodeling.

Список публікацій здобувача

1. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Белый ДА, Степура АА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Кривчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность urgentной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):21-8.
2. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.
3. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін 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.
4. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Степура АА, Кушнир СП, Белый ДА. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Медицина неотлож. состояний. 2016;(1):131-6.
5. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркин ОИ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012;(4):111-6.
6. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркин ОИ. 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.
7. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.

8. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Степура АА, Белый ДА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Крывчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоке 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.

9. Пархоменко АН, Иркин ОИ, 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.

10. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobylyak VJ, Kryvchun AS, Belyy DA. P4630. 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.

11. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Biliy 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.

12. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. P1996. 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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПРИЙОМУ, ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ, ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1. Ефективність прийому холестеринзнижуючої терапії	23
1.2. Безпека призначення препаратів, що знижують рівень холестерину	26
1.3. Властивості езетимібу як нестатинового препарату для зниження холестерину	28
1.4. Вплив холестеринзнижуючої терапії на функцію ендотелію у хворих на гострий коронарний синдром	31
1.5. Рівень тканинного кровотоку та розвиток постінфарктної дилатації	34
1.6. Клінічний перебіг хвороби в пацієнтів з гострим коронарним синдромом	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ПІД ВПЛИВОМ РАННЬОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ	52
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ ЗНИЖЕННЯ ХОЛЕСТЕРИНІВ І МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА	61

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ ЗМІН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ	80
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА СТАНУ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ НА ТКАНИНОМУ РІВНІ ТА ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ ПЕРКУТАННА ТРАНСЛЮМІНАЛЬНА КОРОНАРНА АНГІОПЛАСТИКА, НА ТЛІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ	94
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ БЕЗПЕКИ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В РАННІ ТЕРМІНИ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА	112
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	130
ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140
Додаток А	166
Додаток Б	168
Додаток В	169
Додаток Г	171

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АГ	артеріальна гіпертензія
АКШ	аортокоронарне шунтування
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ВМН	верхня межа норми
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
ЕКГ	електрокардіографія
ЕхоКГ	2-вимірна ехокардіографія
ІМ	інфаркт міокарда
ІХС	ішемічна хвороба серця
КВГ	коронаровентрикулографія
КДІ	кінцевий діастолічний індекс
КДО	кінцево-діастолічний об'єм
КІН	контрастіндукована нефропатія
КК	кліренс креатиніну
КРД	клінічні рандомізовані дослідження
КСІ	кінцевий систолічний індекс
КФК	креатинфосфокіназа
КШ	кардіогенний шок
ЛП	ліве передсердя

ЛШ	лівий шлуночок
МБ-КФК	МБ фракція креатинфосфокінази
МШП	міжшлуночкова перетинка
НМГ	низькомолекулярний гепарин
ННЦ	національний науковий центр
НПЦ	негативна прогностична цінність
ПК	постінфарктний кардіосклероз
ПКВ	перкутанні коронарні втручання
ПНР	показники негомогенності реполяризації
ПІД	пізня постінфарктна дилатація
ПІЗВ	проба з потік-залежною вазодилатацією
ППЦ	позитивна прогностична цінність
ПТКА	перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика
РЛШ	ремоделювання лівого шлуночка
РПД	рання постінфарктна дилатація
РПС	рання постінфарктна стенокардія
РТ	реперфузійна терапія
СН	серцева недостатність
СР	співвідношення ризиків
СРБ	С-реактивний білок
ССС	серцево-судинна смерть
ССУ	серцево-судинні ускладнення
СТН ЛШ	сistolічний тиск наповнення в ЛШ
СШ	співвідношення шансів
ТГ	тригліцериди
УІ	ударний індекс
ФВ	фракція викиду
ФП	фібриляція передсердь
ФР	фактори ризику

ФШ	фібриляція шлуночків
ХС ДНЩ	холестерин дуже низької щільності
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛП _н ВЩ	холестерин ліпопротеїдів невисокої щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСЗ	холестеринзнижуючий
ХСН	хронічна серцева недостатність
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ШТ	шлуночкова тахікардія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

При проведенні вторинної профілактики серцево-судинних захворювань провідну роль відіграє ліпідкорегуюча терапія статинами [1,2,6]. За останні два десятиріччя дослідження щодо застосування статинів показали позитивний клінічний ефект при зниженні рівня ХС ЛПНЩ. [7] Відповідно до європейських та українських рекомендацій, одним з принципів лікування ГКС є проведення ліпідзнижуючої терапії з досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ. [39] Він відповідає максимальному впливу на зменшення ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС. На підставі проведених досліджень цільовий рівень ХС ЛПНЩ в пацієнтів після ГКС був встановлений на рівні $<1,81$ ммоль/л (70 мг/дл). [64] Можливість досягнення додаткового клінічного ефекту при подальшому зменшенні ХС ЛПНЩ нижче цього рівня на сьогодні перебуває в процесі 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, 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. У дослідженні EASE, 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 було показано, що додавання до статинотерапії езетимібу більш виражено знижує ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами. [96] Застосування езетимібу надалі може розглядатися як альтернатива високоінтенсивній монотерапії статинами. У багатьох клінічних дослідженнях була продемонстрована користь від ранньої активної ГЛТ у

хворих на ГКС.

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 дослідження.

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

Завдання дослідження:

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 ГІМ, параметри ефективності реваскуляризації міокарда та дані внутрішньосерцевої гемодинаміки, частота серцево-судинних ускладнень (ССУ) протягом періоду спостереження.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальні методи обстеження); двовимірна трансторакальна ехокардіографія; коронаровентрикулографія; проба з ендотелійзалежною вазодилатацією; лабораторні (вивчення загального та біохімічного аналізів крові в динаміці обстеження, С-реактивного білка (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 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. Здобувачем 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 матеріалів 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 конгресів 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 анотацій, 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.

РОЗДІЛ 1

ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ: ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ПРИЙОМУ, ВПЛИВ НА ФУНКЦІЮ ЕДОТЕЛІЮ, ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Серцево-судинна патологія залишається основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, незважаючи на прогрес, досягнутий у лікуванні та профілактиці протягом останніх десятиліть.[6] Насамперед це стосується захворюваності та смертності внаслідок ГКС при ішемічній хворобі серця (ІХС). Госпітальна летальність при ГКС з підйомом сегмента ST на ЕКГ у 2007-2008 рр. становила 21,2 %, 2009-2011 рр. – 20 %; ГКС без підйому сегмента ST – 2,7 % та 4,2 % відповідно, а у великих містах з можливістю проведення заходів з інвазивного лікування – 12,4 % та 1,9 %. [1,2,7]

1.1. Ефективність прийому холестеринзнижуючої терапії

Однією з основних причин серцево-судинних захворювань є атеросклероз, що виникає внаслідок порушення обміну холестерину. [39] Тому проводиться пошук додаткових активних фармакологічних втручань, що спрямовані на зниження атеросклеротичних (зменшення рівня холестерину) та запальних процесів у стінках судин, для зменшення смертності у хворих на ГІМ. [3,36,37]

Термін “атеросклероз” був запропонований F. Marchand у 1904 р. Його ознаки фіксували вже майже сторіччя, але механізми розвитку почали розуміти після того, як М. Анічковим в експериментах на щурах була доведена роль холестерину в утворенні ліпідних смужок і бляшок. Модель Анічкова залишається класичною й досі. [38] Відомі 8 основних теорій атеросклерозу: тромбогенного (Rokitansky, 1852); паренхиматозного (Virchow, 1856, Duguid, 1946) запалення; циркуляторних порушень у vasa vasorum (Martin, 1881); артеріомалії (Thoma, 1883); інфільтраційна або

ліпідна (Marchand, 1904; Анічков, 1913); протеїнова (Ігнатовський, 1908; Newburg, 1923; McCully, 1969); ушкоджень ендотелію (Ross, 1976); пухлинна (Benditt, 1976). [40-43]

Виділяють наступні фактори ризику атеросклерозу: гіперхолестеринемія, гіпертензія, паління, стать, вік, раса, позитивний родинний анамнез, гіпокінезія, ожиріння, аномалії ліпопротеїдів, хронічний стрес. Найбільш добре вивчена роль дисліпідемії. [44,45] Фактори ризику спонукають до розвитку атеросклерозу. Це захворювання судинної інтими, в якому може бути задіяна вся судинна система від аорти до коронарних артерій, що характеризується інтимальними бляшками. Термін “атеросклероз” складається з двох частин: атерома (накопичення жиру, що супроводжується декількома макрофагами) та склероз (шар фіброзу, що включає гладком’язові клітини, лейкоцити та сполучну тканину). Нині атеросклероз є загальним захворюванням, в якому жирові відкладення називаються атероматичними бляшками, що з’являються у внутрішніх шарах артерій. Формування цих бляшок починається з осадження малих кристалів холестерину в інтимі. Бляшки зростають з розповсюдженням фіброзних тканин і навколишніх гладких м’язів, випинанням всередину артерій і, відповідно, зменшують кровообіг. Вироблення сполучної тканини фібробластами й осадження кальцію при ураженні викликають склероз або загартовування артерій. Нерівна поверхня артерій призводить до утворення тромбу та тромбозу, що спричиняє раптову обструкцію коронарного кровотоку. [46]

У 1971 р. лікар А. Endo, який працював у Токіо, припустив, що продукти життєдіяльності грибів, що ростуть на живильному середовищі (для отримання пеніциліну кращої якості), повинні містити природні інгібітори синтезу холестерину. На той момент не було прямих доказів на підтримку цього твердження, але дослідник сподівався, що деякі мікроорганізми виробляють сполуки, що виступають як зброя в боротьбі з іншими мікробами, яким для зростання необхідні ліпіди або інші

ізопреноїди. Через 2 роки було отримано, що середовище культури *Penicillium citrinum* містить потужний інгібітор синтезу холестерину, що був виділений і названий ML-236B. [3] Було з'ясовано, що молекула ML-236B, пізніше названа компактином, включає домен гомолога до гідроксиметілглутарату й, імовірно, з його допомогою зв'язується з редуктазою. Можна вважати, що саме цей препарат став родоначальником статинів. [3] У 1980 р. Yamamoto, Sudo й Endo встановили, що в разі щоденного прийому компактину в дозі 50 мг/добу протягом місяця рівень холестерину в пацієнтів з гіперхолестеринемією в середньому знизиться на 27 %. У деяких випадках ці цифри доходили до 30-35 %. Отже, не лишилося сумнівів у перспективності нової групи лікарських препаратів. Настала нова ера в лікуванні гіперхолестеринемії й ІХС. [3]

Більшість бактеріальних антигенів за хімічною структурою є ліпопротеїдами, тому розвиток імунного запалення у відповідь на накопичення модифікованих власних ліпопротеїдів є захисною реакцією організму, спочатку спрямованою на елімінацію патогенних мікроорганізмів. Відомо, що модифіковані ліпопротеїди низької щільності відіграють найважливішу роль у розвитку дисфункції ендотелію та початку розвинення атеросклеротичного процесу. Ліпотоксичність може бути визначена, як патологічні зміни на рівні клітин і органів, що виникають внаслідок надлишкових ліпідів у кровотоці або тканинах. Модифіковані ліпопротеїди низької щільності індукують запальні клітини до синтезу хемокінів з подальшою стимуляцією активованими моноцитами та макрофагами процесів їх перекисного окислення. Для ліпопротеїдів високої щільності характерні протизапальні властивості. Їхній антиоксидантний ефект сприяє розпаду ліпідної параоксонази й ацетилгідролази, що відіграють важливу роль у запаленні при атеросклерозі. [47,48]

Одним з важливих запальних маркерів під час розвитку атеросклерозу є СРБ. СРБ є представником відразу декількох функціональних груп (медіаторів, транспортних білків, імуномодуляторів) і являє собою дуже

чутливий, але неспецифічний гострофазовий реактант, що продукується у відповідь на більшість форм тканинного пошкодження, інфекцій і запалення. Підвищений рівень СРБ асоціюється зі зменшенням вироблення ендотеліальної форми оксиду азоту, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію, що є ознакою розвитку атеросклерозу. [50] Також може продукуватися макрофагами, що знаходяться в атеросклеротичній бляшці, й є високочутливим маркером запалення та тканинної деструкції. [31,32]

Використання агресивної статинотерапії при лікуванні пацієнтів з ГКС призводить до зменшення рівня ХС ЛПНЩ в сироватці крові на 39 % ($p < 0,05$), максимально вираженого на 12-у тижні захворювання. Отже, позитивний вплив раннього призначення статинів при ГКС на серцево-судинні події не викликає сумнівів і підтверджений результатами чисельних КРД. Проте недостатньо даних, що свідчать про дію статинів на виживання хворих на ГКС, зокрема госпітальну.

Раннє призначення ліпідзнижуючої терапії дозволяє домогтися додаткового зменшення рівня ХС ЛПНЩ не більш ніж на 6 % (так зване “правило шістки”), а про додаткові ефекти достовірних даних поки що немає. Статини знижують рівень холестерину переважно за рахунок впливу на його синтез у печінці. Водночас важливими факторами, що діють на показники ліпідного спектра крові, є швидкість і повнота всмоктування екзогенного, виділеного з жовчю холестерину в тонкому кишечнику.

У дослідженні ACCESS у хворих на ІХС та вихідну гіперліпідемію застосування аторвастатину в максимально переносних дозах дозволяло досягти цільових рівнів лише в 72 % випадків.

1.2. Безпека призначення препаратів, що знижують рівень холестерину

Певною мірою неможливість досягнення цільових рівнів ліпідів обумовлена недостатньою ефективністю статинів або неможливістю застосування високих доз через розвиток побічних ефектів. Статини при постійному прийомі викликають не тільки позитивні ефекти. У своїй

практиці зустрічаємо ускладнення, як-от міопатія, міалгія, порушення функції печінки, рабдоміоліз, з боку центральної нервової системи, розвиток цукрового діабету (ЦД). [66-73] Застосування будь-яких статинів може супроводжуватися безсимптомним підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) й аспартатамінотрансферази (АСТ) крові в 3 рази та більше порівняно з верхньою межею норми (ВМН). Аналогічний ефект спостерігається відносно інших печінкових ферментів (лужної фосфатази, гаммаглутамінтранспептидази та білірубину). Вважається, що це відбувається в результаті зміни ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів, що призводить до підвищення її проникності з подальшим збільшенням печінкових ферментів і проникненням у кров. Згідно з результатами матаналізу безпеки різних доз аторвастатину (10, 20, 40 і 80 мг/добу), була виявлена залежність між частотою печінкових побічних ефектів і дозами: частота підйому трансаміназ становила 0,1 %, 0 %, 0,2 %, 0,5 % відповідно (в групах плацебо – 0,2 %). The National Lipid Association Statin Safety (США) констатувала, що частота безсимптомного підвищення рівня трансаміназ при використанні початкових або середніх доз не перебільшувала 1 %; цей показник підвищувався до 2-3 % при застосуванні будь-якого статину в дозі 80 мг/добу.

Міопатія є досить рідкісним побічним ефектом при терапії статинами. [35] При дослідженні впливу статинів на функціонування та продуктивність скелетних м'язів оцінювали ефект 6-місячного прийому 80 мг аторвастатину та виявили значне посилення симптомів, пов'язаних з м'язовим тонусом, у групі статину порівняно з плацебо ($p < 0,05$), але не спостерігалось суттєвої різниці у фізичній працездатності чи м'язовій силі. [74] Симптоми міопатії найчастіше неспецифічні та переважно локалізовані в проксимальних групах м'язів, як-от стегна, сідниці. Було показано, що фізична активність, жіноча стать і азіатська етнічна приналежність пов'язані з підвищеним ризиком міопатії. [74,75] Ступінь вираженості міопатії може варіювати від безсимптомного підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) в крові або

супроводжуватися міалгією та м'язовою слабкістю до небезпечного для життя рабдоміолізу. Скарги на міалгію пред'являють приблизно 5-7 % пацієнтів, які приймають статини. [8] У консенсусному звіті Європейського товариства атеросклерозу в 2015 році була висловлена думка про те, що діагноз має ґрунтуватися на тріаді: тимчасовий взаємозв'язок симптомів та/або підвищення КФК до початку терапії статинами; зникнення симптомів при їх відміні; повторне виникнення при повторному призначенні. [76] Подібні пропозиції також були висловлені іншими експертними групами, включаючи канадську робочу групу. [77] Міопатію можна класифікувати на основі м'язових симптомів, наявності та ступеня підвищеного КФК. [78] М'язова симптоматика без збільшення КФК часто називається міалгією, розглядається як м'яка форма. Термін "міозит" іноді використовується для опису симптомів, пов'язаних зі значним підвищенням КФК (збільшення КФК більше 10 разів від верхньої межі нормального діапазону). Рабдоміоліз є найважчою формою та може призвести до міоглобінурії та порушення функції нирок. КФК при рабдоміолізі може підвищуватися до >40-кратної ВМН. М'язові симптоми – це найпоширеніший побічний ефект статинів, про який повідомляють від 10 % до 25 % пацієнтів, які отримують статинотерапію. [75,79] В інтернет-опитуванні колишніх користувачів статинів було показано, що через побічні ефекти в зв'язку з м'язовими симптомами 62 % пацієнтів припиняли терапію статинами. [75] Зупинка лікування статинами була пов'язана з погіршенням серцево-судинних результатів. Метааналіз 15 досліджень показав збільшення смертності від усіх причин на 45 % і збільшення випадків серцево-судинних захворювань на 15 % у пацієнтів, які припинили терапію. [80] Рабдоміоліз розвивається надзвичайно рідко – частота його виникнення коливається від 0,44 до 0,54 випадків на 10000 осіб на рік. Це визначення корисне для маркування пацієнтів у клінічних випробуваннях, але менш вигідне в клінічній практиці. ACC/АНА та CWG (Canadian Working Group) визначили рабдоміоліз як збільшення КФК в 10 разів від ВМН, що приблизно становить 2000 од/л.

[77,81] Це використовується в більшості клінічних випробувань, проте така величина підвищеної концентрації КФК не може бути клінічно небезпечною, оскільки вплив травми м'язів і міоглобінурії на функції нирок залежить не тільки від ступеня підвищеної концентрації КФК, а й від величини гідратації та загального здоров'я пацієнта. Використання NLA (National Lipid Association) значень КФК для стадії міонекрозу корисне для визначення випадків, але підвищення КФК не обов'язково вказує на міонекроз і може представляти лише сарколемальні ушкодження та витік КФК. [82] NLA вимагає м'язової слабкості для діагностики міозиту. [82] На слабкість часто вказують пацієнти, але вона рідко об'єктивно задокументована, навіть у тих, хто повідомляє про статинові міалгії. [83] Креатин м'язів, що виділяється під час їх травми, метаболізується на креатинін. Отже, рівень креатиніну в сироватці крові може збільшуватися при рабдоміолізі, що не обов'язково вказує на пошкодження нирок. [84] Ці визначення корисні для кількісного визначення клінічних випробувань, але менш вигідні в клінічній практиці, де діагноз м'язової симптоматики насамперед залежить від суб'єктивної клінічної оцінки.

1.3. Властивості езетимібу як нестатинового препарату для зниження холестерину

Езетиміб – це холестеринзнижуючий препарат нестатинової дії, що за рахунок вибіркової блокади ацилкоензиму А (холестеролацилтрансферази) дозволяє заблокувати білок-переносник холестерину (білок Німана-Піка 1) у ворсинках тонкого кишечника. Порушення всмоктування холестерину зменшує його транспортування в печінку, сприяє виснаженню депо в печінці, підвищує експресію рецепторів до ліпопротеїдів низької щільності на клітинах печінки, що призводить до зниження рівня ХС ЛПНЩ. Езетиміб здатний знизити всмоктування холестерину на 40-50 %, що супроводжується зменшенням ХС ЛПНЩ приблизно на 15-18 %. Терапія статинами призводить до вторинного підвищення всмоктування холестерину (за механізмом зворотного зв'язку), тому вплив езетимібу на тлі терапії

статинами супроводжується навіть вираженішим ефектом і сприяє зниженню ХС ЛПНЩ на 18-25 %. Езетиміб у комбінації з аторвастатином зменшує ліпопротеїди низької щільності та холестерин, СРБ ($p < 0,002$ порівняно з вихідним рівнем). [85] Результати досліджень, що оцінили ефективність езетимібу при додаванні до різних статинів, показують додатковий ліпідознижуючий ефект. Отже, ліпопротеїди низької щільності зменшуються на 13,8-25,1 %, а рівні тригліцеридів – 7,5-14 %. Цікаво, що зниження ХС ЛПНЩ досягається, коли до поточної терапії статинами додають езетиміб. При монотерапії цим препаратом даний ефект набагато менший. Вказане може бути пов'язане з тим, що монотерапія езетимібом призводить до компенсаційного збільшення активності HMG-CoA редуктази, тоді як при комбінації езетимібу зі статином активність цього ферменту істотно не змінюється. Дослідження показало, що монотерапія езетимібом знижувала поглинання холестерину на 54 %, тоді як його синтез був збільшений на 89 %. Тому на сьогодні езетиміб майже не використовується в якості монотерапії, його комбінують з іншими статинами. [86]

Позитивний ефект від комбінації езетимібу з аторвастатином впливає не тільки на більш виражене зменшення ХС ЛПНЩ, а й на розмір атеросклеротичної бляшки. У дослідженні PRECISE-IVUS спостерігали за пацієнтами зі стабільною стенокардією або ГКС, які були рандомізовані для монотерапії аторвастатином і прийому комбінованої холестеринзнижуючої (ХСЗ) терапії аторвастатином+езетимібом. IVUS проводили під час рандомізації та протягом 9-12 міс. Під час повторних досліджень був показаний значно більший відсоток хворих, в яких спостерігався регрес коронарної атеросклеротичної бляшки на тлі лікування аторвастатином+езетимібом проти монотерапії аторвастатином (78 % проти 58 %; $p = 0,004$). [86] В EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness) брали участь 3030 пацієнтів, які вже отримували статини протягом 6 тижнів: аторвастатин – 40 % осіб, симвастатин – 30 %, правастатин – 20 %, ловастатин і флувастатин – решта. У цьому дослідженні, присвяченому

оцінці ефективності комбінації езетимібу та статинів, було доведено, що додавання 10 мг езетимібу щодоби до проведеної терапії статинами знижувало концентрацію ХС ЛПНЩ в середньому на 23 % порівняно з групою, яка отримувала статини+плацебо. Водночас дані щодо клінічної ефективності комбінованої ГЛТ досить суперечливі, також відкритим залишається питання про наявність додаткових (плейотропних) ефектів у езетимібу, що особливо важливо при терапії пацієнтів з ГКС. [88]

У рекомендаціях з лікування дисліпідемії Європейського товариства кардіологів до переліку включили препарати для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань, гіполіпідемічні засоби, зокрема езетиміб та інгібітори пропротеїн конвертази субтилізіну/кексину 9-го типу (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)). Додавання езетимібу до клінічних рекомендацій було обумовлене позитивними результатами дослідження IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), що свідчили про те, що включення до терапії статинами езетимібу призводить до зменшення концентрації в крові ліпопротеїдів низької щільності приблизно на 24 %, а також до невеликого (на 2 %), але статистично значущого зниження ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань. [34,89]

1.4. Вплив холестеринзнижуючої терапії на функцію ендотелію у хворих на гострий коронарний синдром

Плейотропні або додаткові ефекти ГЛТ статинами насамперед пов'язані з позитивним впливом на функцію ендотелію. До ендотелій-залежної дії статинів відносяться: зниження активності відновленої нікотинамідаденіндіуклеотид-оксидази, що призводить до зменшення окислювального стресу; зменшення синтезу ендотеліну-1; зниження експресії рецепторів ангіотензину-I; зменшення експресії тканинного активатора плазміногену; підвищення експресії інгібітора активатора плазміногену й, як наслідок, зменшення ризику тромбозів; збільшення активності NO-синтетази з поліпшенням вазодилатуючої функції ендотелію; вплив на процеси

диференціювання ендотеліальних клітин, поліпшення процесів неоваскуляризації та реендотелізації судин; зменшення експресії адгезивних молекул і придушення процесу запалення, інгібування процесу апоптозу.

Зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності в комплексі з поліпшенням функції ендотелію призводить до уповільнення розвитку атеросклерозу. Окислені ліпопротеїди низької щільності порушують функцію ендотелію та спричиняють активацію його клітин. Статини нівелюють ці ефекти за рахунок зниження рівня циркулюючих окислених ліпопротеїдів низької щільності, а також прямої дії на ендотеліальні клітини, що призводить до збільшення активності NO-синтетази, зменшення експресії вазоконстрикторних агентів і продукції реактивних окислювальних субстанцій. [88]

Ендотеліальна дисфункція – це порушення балансу вазодилатуючих і вазоконстрикторних факторів з факторами росту та їх інгібіторами, порушенням регуляції гемостазу та регуляцією запальних процесів. Методики вивчення функції ендотелію базуються на визначенні біохімічних маркерів з використанням інвазивних і неінвазивних методів дослідження. Однією з неінвазивних методик вивчення стану ендотелію є манжетова проба з використанням ультразвукового датчика високої роздільної здатності (7 МГц) і оцінки діаметра судини до та після стискання манжеткою. Динаміка проби з ендотелій-залежною вазодилатацією (ЕЗВД) є дуже інформативною, маловитратною та прогностично цінною інформацією для лікаря та пацієнта. [33] Дослідження останніх років переконливо показали важливу та самостійну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань. В одній з робіт у хворих на ІХС після прийому симвастатину протягом 6 міс. значного поліпшення ЕЗВД не зазначалося, незважаючи на достовірне зниження рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності.

У дослідженні RECIFE був показаний позитивний вплив статинів на функцію ендотелію. [30] Терапія аторвастатином покращувала ЕЗВД.

Результати вивчення показали, що лікування правастатином протягом 6 міс. поліпшувало ендотелій-залежну коронарну вазодилатацію в пацієнтів з гіперхолестеринемією. [91] У попередньому дослідженні, проведеному у хворих на дисліпідемію, було встановлено, що терапія ловастатином протягом 6 міс. значно покращила ендотеліальну реакцію в коронарній артерії. [92] Була запропонована низка механізмів посередництва цього ефекту. Виявили, що статини відіграють центральну роль у зниженні циркулюючих рівнів молекул адгезії ICAM-1 та E-selectin. Можна припустити, що статини зменшують адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, покращують функцію ендотелію. Лікування статинами значно знижує рівні E-selectin і молекули адгезії sICAM ($p < 0,001$). [93] Тому завдяки плеїотропним ефектам статини можуть поліпшувати ці несприятливі патофізіологічні механізми та знижувати ризик подальших ішемічних серцево-судинних подій. Усі ці позитивні ефекти стосуються прийому статинів, проте на сьогодні немає достатньої інформації про додаткові плеїотропні ефекти езетимібу та його комбінації з аторвастатином. Нещодавно було показано, що езетиміб може знизити рівень оксистеролу в сироватці крові на 50 %. В іншому дослідженні езетиміб у дозі 10 мг збільшив час затримки окислення ліпопротеїдів низької щільності при застосуванні у вигляді монотерапії (від (144 ± 18) хв до (195 ± 16) хв; $p < 0,001$) та на тлі прийому симвастатину (від $(55,9 \pm 16,5)$ хв до $(82,7 \pm 11,6)$ хв; $p < 0,0001$). Було показано, що езетиміб може знизити поглинання окисленого ліпопротеїду низької щільності клітинами-макрофагами приблизно на 50 %. Монотерапія езетимібом незначно впливає на зменшення рівня СРБ в сироватці крові. Проте комбінація зі статином забезпечує подальше зниження рівня СРБ порівняно з монотерапією статинами. [96] Цікаво, що додавання езетимібу до фенофібрату ($n=576$) не дає додаткового зменшення значень СРБ. [95] М. Settergren і співавт. провели дослідження у хворих на дисліпідемію й ІХС. Пацієнтам був призначений прийом 80 мг симвастатину або 10 мг езетимібу + 10 мг симвастатину. Потік-

опосередкована дилатація вимірювалася до та після 6 тижнів лікування. Зростання опосередкованого потоком розширення було однаковим в обох групах, як і зниження ліпопротеїдів низької щільності та СРБ. Ще одне дослідження оцінювало вплив комбінації езетимібу з аторвастатином 10 мг/добу проти 40 мг/добу аторвастатину на кровоток передпліччя в чоловіків з метаболічним синдромом. Концентрація ліпопротеїдів низької щільності після комбінованої терапії була нижчою, але ця різниця виявилася незначущою. Кровоток передпліччя був значно кращим у пацієнтів, які приймали комбінацію езетимібу з аторвастатином. [86,94-96]

1.5. Рівень тканинного кровотоку та розвиток постінфарктної дилатації

Кінець минулого та початок нового сторіччя – це прорив у галузі клінічних розробок у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Рання реваскуляризація міокарда у хворих з оклюзією коронарної артерії (ГКС з підйомом сегмента ST) шляхом проведення фармакологічної та механічної реперфузії з паралельним здійсненням активної терапії антитромбоцитарними препаратами, антикоагулянтами вже припинила бути часткою наукових досліджень і зайняла місце в стандартах надання допомоги в усіх країнах світу. [97,98] Проте при проведенні реперфузії міокарда можуть відбуватися додаткові пошкодження, виникати ускладнення, що призводить до розвитку перипроцедурних ІМ. Одним з механізмів виникнення ускладнень є ендотеліальний і м'язовий набряки на тлі ішемії міокарда. Набряки ендотеліоцитів і кардіоміоцитів виникають одночасно, що призводить до здавлення судини зсередини та ззовні. При відновленні кровотоку в інфаркт-залежній судині порушується мікроциркуляція в ділянці ішемії та непошкоджених ділянках міокарда. Механізмами, що призводять до розвитку перипроцедурного ІМ, є феномен no-reflow, дистальна мікроемболізація компонентами бляшки, що пов'язана з її нестабільністю та наявністю високого запального статусу. Мікроемболізація коронарних судин, що відбувається під час ангіографії, збільшує ризик виникнення летальності

після перкутанного коронарного втручання. [23,99] Відсутність мікроциркуляції міокарда після проведеного перкутанного коронарного втручання асоціюється зі зниженням скоротливої здатності міокарда, більшим розміром інфаркту та зростанням 5-річної смертності. Низька захворюваність на рівні 1-3 % відмічалася у великих реєстрах ГКС та залежала від типу потоку TIMI, ступеня мікроциркуляції міокарда та стабілізації ЕКГ. [100,101] Перфузія міокарда починала спадати, коли емболічні мікросфери блокували >50 % просвіту коронарних капілярів. [102]

1.6. Клінічний перебіг хвороби в пацієнтів з гострим коронарним синдромом

У результаті дослідження, проведеного в Китаї, було доведено, що щоденний прийом статинів після інсульту, а особливо під час гострої фази, знижує ризик судом з раннім початком і може допомогти запобігти їх трансформації в хронічну епілепсію. [4,5]

Можливість статинів, що пов'язана зі зменшення частоти виникнення перипроцедурного пошкодження міокарда, була доведена в багатьох клінічних дослідженнях. Метааналіз 20 рандомізованих досліджень (8750 пацієнтів з ГКС) довів, що призначення статинів перед проведенням стентування коронарних судин у 2 рази зменшує смертність у перші 30 днів після перкутанного коронарного втручання.

У КРД РАСТ терапію статинами починали в 1-у добу після розвитку ГКС. 3408 хворих рандомізували в дві групи для вживання статину (40 мг/добу правастатину) або плацебо. Первинна комбінована кінцева точка включала смерть від будь-яких причин, ІМ, повторну госпіталізацію через нестабільну стенокардію в перший місяць після рандомізації. Незначні відмінності в досягненні кінцевої точки в групах плацебо та правастатину виявилися статистично недостовірними. [8,9] Широкому впровадженню статинів у лікування хворих на ГКС також не сприяли результати КРД "A to Z", в якому оцінювали ефективність і безпеку раннього призначення статинів (симвастатину) в цієї категорії осіб. [12] До Z-фази цього КРД були включені

2265 пацієнтів, яким у перші 5 діб ГКС прописували симвастатин у дозі 40 мг/добу (через 30 діб її підвищували до 80 мг/добу), і 2232 осіб, які в перші 4 міс. після ГКС отримували плацебо (потім – 20 мг/добу симвастатину). Але така не дуже агресивна ГЛТ не призвела до зменшення частоти основних коронарних подій, що було пояснено тим фактом, що ці пацієнти отримували максимальну антитромботичну та реваскуляризаційну терапію, що не дозволила статину (симвастатину) виявити свої додаткові ефекти, а також недостатньою кількістю досягнутих кінцевих точок і, відповідно, потужністю дослідження. [13,14]. У КРД IDEAL 8888 осіб, які перенесли ІМ, були рандомізовані для вживання аторвастатину (80 мг/добу; n=4439) або симвастатину (20 мг/добу; n=4449). У цьому дослідженні у хворих після ІМ інтенсивне зниження ХС ЛПНЩ аторвастатином також не призвело до достовірного порівняно зі звичайною дозою симвастатину зменшення смертності від усіх причин або серцево-судинної смертності, проте знизило ризик інших вторинних кінцевих точок і нефатального гострого ІМ. [15]

У 2005 р. закінчилося велике КРД PROVE-IT (TIMI 22) за участю 4160 пацієнтів з ГКС тривалістю менше 10 діб і рівнем загального холестерину 240 мг/дл і менше. [21] У ньому порівнювали ефективність і безпеку двох статинів (40 мг/добу правастатину та 80 мг/добу аторвастатину) протягом 2 років. У кожній групі виділяли підгрупу пацієнтів, які додатково до терапії статинами отримували антибактеріальний препарат гатифлоксацин (400 мг/добу) протягом 10 діб. За впливом на первинні кінцеві точки (смерть, ІМ, інсульт, нестабільна стенокардія, що вимагає госпіталізації або реваскуляризації) інтенсивна терапія аторвастатином була на 16 % ефективнішою, ніж правастатином ($p<0,01$). Використання антибіотику не посилювало позитивного ефекту лікування. У групі помірної терапії (стандартна доза правастатину) середній рівень ХС ЛПНЩ був знижений до 2,5 ммоль/л, тоді як у групі агресивної – 1,6 ммоль/л ($p<0,01$), показник СРБ в групі аторвастатину зменшився до 1,3 мг/л, правастатину – 2,1 мг/л. КРД LUNAR є фрагментом великої клінічної програми GALAXY, що включає 18

програм, результати яких показали переваги розувастатину в нормалізації показників ліпідного обміну, маркерів запалення та зворотного розвитку атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях. [22] На сьогодні програма GALAXY (за участю понад 65 тис. учасників) з вивчення клінічних і морфофункціональних можливостей розувастатину, а також його переносності та безпеки, триває. [22]

У КРД “MITRA” I і II було показано, що пацієнти, які отримували статини в ранні терміни ІМ, мали достовірно меншу кількість епізодів ішемії в перші 48 годин, достовірно нижчі 30-денну летальність і повторні ІМ. [18]

В аналізі, проведеному E. Hulten і співавт., [24] що спиралося на бази даних PubMed, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, SciSearch, PASCAL, International Pharmaceutical Abstracts databases і Cochrane Controlled Trials Register за період з січня 1974 по листопад 2005 р. (13 КРД, загалом 17963 хворих), були розглянуті дані пацієнтів з ГКС, яким призначали статини протягом перших двох тижнів захворювання. Цей аналіз показав, що достовірні відмінності у виживанні в групах хворих, які отримували та не одержували статинів, почали з’являтися вже через 4 міс., рівня достовірності досягали через 12 міс. Через 2 роки відмінності у виживанні сягали 19 % ($p < 0,01$).

У дослідженні, проведеному T. Lenderink і співавт., [25] оцінювали вплив терапії статинами, призначеними в різні періоди після розвитку ГКС, на смертність 10484 хворих. Смертність у групі раннього застосування статинів (у перші 24 години) здавалася достовірно нижчою, ніж у групі пацієнтів, які почали приймати їх пізніше (0,4 % і 2,6 % відповідно).

Цікаві результати були отримані G. Fonarow і співавт., [26] які на підставі даних Американського національного реєстру проаналізували вплив раннього призначення статинів на госпітальну летальність у 300823 хворих на ІМ, які були розділені на наступні групи: які продовжували прийом статинів, призначених до розвитку ІМ ($n=17118$); з вперше призначеною терапією статинами в 1-у добу госпіталізації ($n=21978$); не отримували

ранньої терапії статинами ($n=126128$); припинили вживання статинів через розвиток ІМ ($n=9411$). Результати цього аналізу продемонстрували, що призначення статинів у 1-у добу ІМ сприяло зниженню госпітальної летальності до 4,0 % (у групі хворих, які не отримували статинів, цей показник становив 15,4 %, групі осіб, які припинили прийом статинів, – 16,5 %). Згідно з даними цього дослідження, раннє призначення статинів супроводжувалося нижчою частотою кардіогенного шоку, порушення ритму, зупинки серця та розривів міокарда.

А. Вавгу та співавт. [28] провели метааналіз результатів 7 КРД (9553 хворих на ГКС), в яких оцінювали ефективність ранньої терапії статинами. Він продемонстрував суттєві переваги раннього й активного призначення статинів при ГКС: нижчу загальну смертність (3,4 % порівняно з 4,6 % у групі менш інтенсивного зниження ліпідів; $p<0,01$); ССС (2,4 % порівняно з 3,3 %; $p<0,05$), частоту нестабільної стенокардії (4,1 % порівняно з 5,0 %; $p<0,05$), процедур реваскуляризації міокарда (11,2 % порівняно з 12,9 %; $p<0,01$). Автори зазначили, що сприятливі ефекти раннього призначення статинів починають виявлятися після перших 4 міс. і продовжують зростати в наступні 2 роки. Водночас в Україні призначення статинів при ГКС залишається низьким. Часто доводиться стикатися з необґрунтованим скасуванням або зниженням дозування цих препаратів після виписки пацієнта зі стаціонару. Неприпустимо низьким залишається досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у хворих на ГІМ. Негативне прогностичне значення дисліпідемії, яку не лікують, у пацієнтів з ГІМ підтверджується даними реєстру OPERA, опублікованими в 2007 р. Його особливість полягала в тому, що до нього були включені лише ті хворі, які відповідали новому визначенню ІМ (“некроз серцевого м’яза будь-якого обсягу, обумовлений ішемією”) (ESC/ACC). У ньому брали участь 56 центрів Франції, що включали 2151 пацієнта з ІМ (STEMI та N-STEMI). При аналізі результатів спостереження хворих на ІМ протягом року несприятливе прогностичне значення нелікованої дисліпідемії поступалося лише впливу серцевої

недостатності (СН) та віку, а також було більш значущим, ніж наявність діабету, високої частоти серцевих скорочень (ЧСС) і низького рівня артеріального тиску при надходженні. За даними реєстру OPERA, застосування статинів асоціювалося зі зниженням ризику госпітальної та річної летальності порівняно з хворими без дисліпідемії. Ця закономірність зберігалася в підгрупі пацієнтів зі STEMI. Водночас у дослідженні було виявлено, що можливості терапії статинами у хворих, включених до реєстру OPERA, використовувалися недостатньо, при надходженні статини призначали менш ніж половині пацієнтів, виписці – 80 %, а до кінця року спостереження препарати цієї групи приймали тільки 83 % осіб.

Позитивний вплив раннього призначення статинів на прогноз при ГІМ був продемонстрований у численних реєстрах і наглядових дослідженнях. У 2001 р. були опубліковані результати аналізу даних реєстру RIKS-HIA, що містить інформацію про пацієнтів, госпіталізованих з діагнозом ГІМ, в 58 госпіталях Швеції за період 1995-1998 рр. До виписки зі стаціонару статини отримували 5528 хворих, а 14071 осіб ці препарати не призначалися. При застосуванні статинів відбулося зниження смертності пацієнтів через 1 рік після ГІМ більш, ніж у два рази: 4 % порівняно з 9,3 % в групі хворих, які не приймали вказані препарати ($p < 0,001$). Ця тенденція простежувалася в усіх підгрупах незалежно від віку, статі, основних клінічних характеристик і медикаментозної терапії. Сприятливий ефект при ранньому (в перші 24 години) призначенні статинів при ГІМ також підтвердився за результатами спостереження в 300823 пацієнтів, включених до Національного реєстру США в 2000-2002 рр. (National Registry of Myocardial Infarction-4). Раннє застосування статинів супроводжувалося зменшенням ризику розвитку кардіогенного шоку, аритмій, зупинки або розриву серця, але не рецидиву ІМ. Було встановлено, що скасування статинів у пацієнтів, які приймали їх до розвитку ГІМ, призвело до достовірного збільшення відносного ризику смерті до 1,25 ($p < 0,0001$) порівняно з хворими, які не вживали статини взагалі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основі роботи лежать аналіз бази даних пацієнтів з ГІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ІНЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України протягом 2010-2013 рр., і проспективне спостереження за віддаленими наслідками захворювання.

Основними критеріями включення до бази даних були наступні: ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ, госпіталізація в стаціонар протягом перших 12 годин від початку розвитку симптомів захворювання, вік хворих від 20 до 75 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.).

Згідно з правилами проведення клінічних досліджень у всіх хворих отримували згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень, зміну в тактиці лікування та тривале спостереження.

Використовували наступні критерії виключення: тяжкі порушення функції печінки, нирок, кардіогенний шок, набряк легень, тяжка супутня патологія.

Був проведений аналіз частоти реєстрації ускладнень, як-от рецидив ГІМ, поява РПІС, наявність ГЛШН на 5-у добу від початку захворювання, смерть, а також комбінована кінцева точка (рецидив ІМ, РПІС, ГЛШН на 5-у добу). Рецидив ІМ підтверджували при повторному виникненні за груднинного болю через понад 72 години від моменту розвитку ГІМ з підвищенням рівня МБ-КФК. Розвиток ангінозного больового синдрому з проявами ішемії міокарда на ЕКГ без підвищення кардіоспецифічних ферментів розцінювали як РПІС. Клінічний перебіг ГІМ оцінювали за

кількістю ускладнень госпітального періоду захворювання. Гостру лівошлуночкову недостатність (ГЛШН) реєстрували згідно класифікації Т. Killip. Порушення серцевого ритму реєстрували шляхом добового моніторування ЕКГ з використанням приліжкових моніторів та центральної моніторної системи InnoCare C/C (компанія Innomed Medical Inc., Угорщина).

У дослідження були включені 135 хворих на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. Вони були розподілені на 4 групи за методом випадкової вибірки (рис. 2.1). 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 складали 42 хворих, які отримували комбінацію 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу.

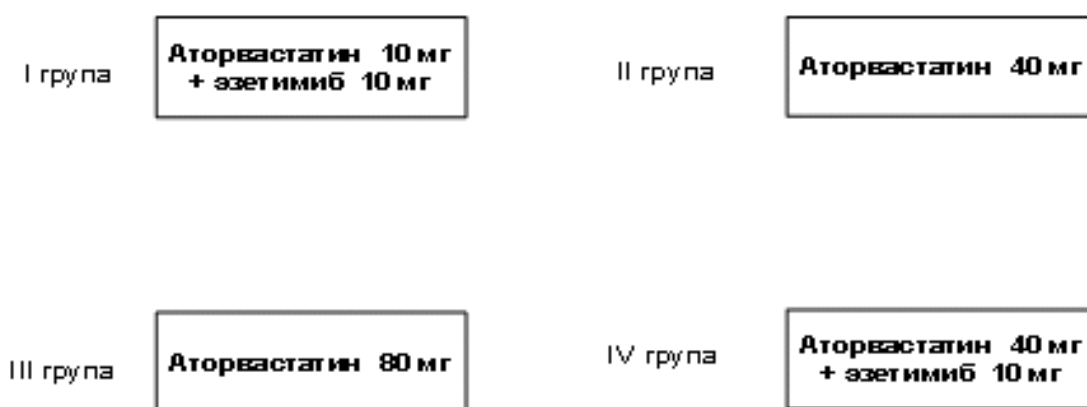


Рис. 2.1. Рандомізація пацієнтів на групи.

Тривалість віддаленого спостереження становила 90 днів. 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).

Хворі отримували стандартне лікування згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження, наведена в табл. 2.1.

Терапія хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Показники	I група (n=26)		II група (n=24)		III група (n=43)		IV група (n=42)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фармако-інвазивна стратегія	4	15,4	4	16,7	7	16,3	6	14,3
Первинна ПТКА	22	84,6	20	83,3	36	83,7	36	85,7
Гепарини	26	100	24	100	43	100	42	100
Подвійна антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель)	26	100	24	100	43	100	42	100
Інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину	24	92,3	22	91,6	40	93,0	41	97,6
Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів	11	42,3	11	45,8	19	44,18	22	52,4
Нітрати в/в госпітально	8	30,7	13	54,1	1	2,33	1	2,38
Бета-блокатори	26	100	23	95,8	42	97,67	41	97,62
Корвітин	26	100	24	100	43	100	42	100

Загальна кількість реперфузійних методик у всіх групах достовірно не відрізнялася (100 % у I групі, 100 % – II, 100 % – III, 100 % – IV).

Фармакоінвазивний підхід у лікуванні хворих, тобто застосування тромболітичної терапії, після якої проводили іннерваційне втручання, у всіх групах теж не різнився (15,4 % у I групі, 16,7 % – II, 16,3 % – III, 14,3 % – IV). Усі пацієнти отримували гепаринотерапію. Подвійна антитромбоцитарна терапія в усіх чотирьох групах також не відрізнялася. Інгібітори ренін-альдостеронової системи приймали всі пацієнти всіх груп. У I і II групах хворі достовірно частіше отримували нітрогліцерин внутрішньовенно, ніж у III та IV: у I – 8 (30,7 %), II – 13 (54,1 %), III – 1 (2,33 %), IV – 1 (2,38 %). β -блокатори одержували 26 пацієнтів (100 %) I групи, 23 (95,8 %) – II, 42 (97,67 %) – III, 41 (97,62 %) – IV, хворим призначали бісопролол і карведилол, достовірних відмінностей у відсотках призначення в різних групах не було.

Для вирішення поставлених у роботі задач використовували комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Антропометричні показники (зріст, вага тіла) вимірювалися для визначення індексу маси тіла (ІМТ, кг м^{-2}).

При оцінці клініко-анамнестичних характеристик виявилося, що пацієнти III групи були молодшими порівняно з іншими, їхній середній вік складав ($54 \pm 1,4$) роки, хворі II групи були старшими, їхній середній вік становив ($57 \pm 1,8$) років, у I і IV групах він був однаковим ($(56 \pm 1,8)$ і $(56 \pm 1,6)$ років відповідно) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Клініко-анамнестичні характеристики досліджуваних хворих

Показники	I група (n=26)	II група (n=24)	III група (n=43)	IV група (n=42)
Вік, роки ($M \pm m$)	$56 \pm 1,8$	$57 \pm 1,8$	$54 \pm 1,4$	$56 \pm 1,6$
Чоловіча стать, абс. (%)	21 (81)	21 (83,3)	37 (86)	35 (83)
Індекс маси тіла ($M \pm m$)	$27,67 \pm 0,51$	$28,61 \pm 0,72$	$28,53 \pm 0,71$	$28,53 \pm 0,62$
Куріння, абс. (%)	13 (50)	12 (50)	24 (55,8)	25 (59)

Показники	I група (n=26)	II група (n=24)	III група (n=43)	IV група (n=42)
Гіперхолестеринемія в анамнезі, абс. (%)	3 (11,5)	2 (8,3)	4 (9,3)	4 (9,5)
Стабільна стенокардія в анамнезі, абс. (%)	9 (34)	5 (21)	8 (18)	10 (23)
Постінфарктний кардіосклероз, абс. (%)	1 (3,8)	2 (8,3)	5 (11,6)	2 (5)
ХСН в анамнезі, абс. (%)	2 (7,69)	3 (12,5)	1 (2,33)	1 (2,38)
Артеріальна гіпертензія, абс. (%)	18 (69,2)	15 (62,5)	29 (67)	28 (68)
Цукровий діабет, абс. (%)	3 (12,5)	1 (5)	3 (7)	6 (14,2)
ПТКА в анамнезі, абс. (%)	3 (11,54)	2 (7,41)	2 (4,65)	2 (4,76)
АКШ в анамнезі, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,85)	0 (0)
Передня локалізація ГІМ, абс. (%)	13 (50)	14 (58)	26 (61)	27 (64)

Примітка. * – достовірних розбіжностей між групами не виявлено ($p>0,1$).

Чоловічої статі були 83,3 % осіб II групи, 86 % – III, 81 % – I, 83 % – IV. Індекс маси тіла в усіх групах у середньому не відрізнявся: в III і IV групах він становив 28,53, дещо більше значення спостерігалось в II групі, менше за всіх – I. Більше курців було в IV групі (59 %), трохи менше – III (55,8 %) і по 50 % у I і II. Оцінюючи час від початку захворювання до госпіталізації, виявили, що менше часу на госпіталізацію витратили в пацієнтів IV групи (в середньому 4,14 години), дещо більше – II (4,42 години), III (4,78 годин), I (5,06 годин).

До госпіталізації стабільна стенокардія напруги найчастіше спостерігалась у хворих I групи (34 %), дещо рідше в IV і II – 23 % та 21 %,

найрідше в III – 18 %. Пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом було більше в III (11,6 %) і II (8,3 %) групах, значно менше – I і IV (3,8 % і 5 % відповідно). ХСН частіше зустрічалася в II групі (12,5 %), майже в два рази рідше в I (7,69 %) і значно менше в III і IV (2,33 % та 2,38 %). Супутня АГ в анамнезі частіше спостерігалася в I групі (69,2 %), в IV, II і III вона відмічалася в 68 %, 62,5 % і 67 % відповідно. Пацієнтів із супутнім ЦД було більше в IV і I групах (14,2 % і 12,5 %), а в II і III 5 % і 7 % відповідно. Хворих, які раніше перенесли ПТКА, в I групі було більше (11,54 %), у II – дещо менше (7,41 %) і по 2 в III і IV. 1 пацієнт III групи в анамнезі переніс АКШ. Переважно передня локалізація ІМ в II, III і IV групах спостерігалася в 58 %, 61 % та 64 % осіб відповідно, I – 50 %.

Для визначення показників ліпідного спектру крові (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ЛПВЩ), глюкози, креатиніну, білірубіну в сироватці крові використовували автоматичний біохімічний аналізатор “А - 25”. Для вивчення показників системного запалення в госпітальному та позагоспітальному періодах ГІМ визначали в плазмі крові рівні С - реактивного протеїну (СРП), лейкоцитів, фібриногену. Загальноклінічні дослідження, вимірювання рівня С-реактивного білку проводилось в централізованій клініко-біохімічній лабораторії, що має свідоцтво про атестацію за № ПТ-254/13. Це свідоцтво засвідчує, що лабораторія ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5) атестована на „підставі Закону України "Про метрологію та метрологічну діяльність", відповідає критеріям атестації вимірюваних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноважених та атестації в державній метрологічній системі.

За даними коронароангіографії достовірних відмінностей між досліджуваними групами хворих щодо характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій виявлено не було (табл. 2.3).

Характер атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії у хворих після коронаровентрикулографії в групах спостереження

Групи	1-а доба		2-а доба		3-я доба	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
І група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	10	38	10	38	6	24
2 група (40 мг аторвастатину)	8	34	10	41	6	25
3 група (80 мг аторвастатину)	16	38	15	36	11	26
4 група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	17	39	16	37	10	24
p	нд		нд		нд	

Примітка. нд – недостовірно.

При вивченні функції ендотелію в 1-у добу пацієнтам проводилася манжетна проба з ЕЗВД як відсоток приросту діаметра плечової артерії від вихідного розміру. Повторне обстеження хворі проходили на 7-10-у та 90-у доби. ЕЗВД визначали після проби з реактивною гіперемією за допомогою ультразвукової діагностики лінійним датчиком LA523K (4-13 MHz) шляхом вимірювання діаметра плечової артерії. Лінійний датчик розміщували на 3 см вище плечового суглоба. Високі вимоги пред'являли до методології проведення ППЗВ. На першу добу проба проводилася мінімум через 4 години після припинення болів ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності (не включали пацієнтів з кардіогенним шоком та набряком легенів) та мінімум через 4 години після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії протягом першої доби не використовували. Спочатку у стані спокою у пацієнта вимірювали початковий діаметр плечової артерії. Вимірювання проводили лінійним

методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох крапок, встановлених ультразвуковим курсором: одна — на границі адвентиція—медіа передньої стінки судини, друга— на границі медіа—адвентиція задньої стінки. Вираховували середню величину з 4 вимірювань. За діаметр плечової брали розраховану таким чином середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у фазу діастолі. Після вимірювання вихідного діаметру плечової артерії пацієнту на плече на 2 см вище місця виміру накладали манжету від манометра та створювали тиск на 50 мм рт. ст. вищий ніж рівень системного систолічного тиску, який утримували протягом 5 хвилин. Через 80 с після декомпресії проводили повторне вимірювання діаметру артерії у тому ж самому місці та розраховували показник ендотелій залежної вазодилатації як процент приросту діаметру плечової артерії відносно до вихідного розміру. Умовно прийнято вважати нормальною реакцією ПА її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового діаметра, менше значення або вазоконстрикція вважаються патологічними

Вимоги до проведення ППЗВ: вранці перед проведенням ППЗВ пацієнти

- не їли та не вживали напої, які б містили алкоголь, кофеїн чи поліфеноли (какао, чай, фруктові соки) мінімум 12 годин
- не палили більш ніж 12 годин
- не приймали медикаментозних препаратів (відміна пероральних нітропрепаратів мінімум за 24 години)
- не мали фізичного навантаження та не займалися фізичними вправами

Проба проводилася у положенні лежачі мінімум через 10 хвилин відпочинку, при кімнатній температурі.

Рука пацієнта під час проведення ППЗВ знаходилася у зручному положенні, лікоть фіксований.

Діаметр променевої артерії визначали як середнє значення від чотирьох послідовних вимірів на відстані 1 см один від одного [199]

Ехокардіографічне дослідження всім пацієнтам виконували на

ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) в 1-у добу або протягом приблизно 10 год від госпіталізації в стаціонар, 7-10-у (в середньому 8-у) добу госпітального періоду та 90-у добу захворювання. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою, що включає 2D-режим, М-режим і доплерографію. Кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і фракцію викиду (ФВ) ЛШ розраховували за методом Сімпсона в двох площинах. Діастолічну функцію міокарда вивчали на підставі характеристик трансмітрального кровотоку при наповненні ЛШ та тканинного доплерівського сканування. ФВ розраховували за наступними формулами:

$$\text{ФВ} = \frac{\text{УО} \cdot 100\%}{\text{КДО}}$$

де ФВ – фракція викиду;

УО – ударний об'єм;

КДО – кінцево-діастолічний об'єм шлуночка;

КСО – кінцево-сistolічний об'єм.

ФВ – це найважливіший інтегральний показник систолічної функції серця, що вказує, яка частина КДО крові викидається зі шлуночків під час їх систоли.

Записи спектрів трансмітральних швидкостей отримували на швидкості 50 мм/с, а значення виводили з усереднення вимірів 3 послідовних циклів. Виміри трансмітрального діастолічного кровотоку включали швидкості піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), співвідношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), та IVRT, що розраховувався після розміщення курсору постійно-хвильового доплеру на межі виносного та приносного трактів ЛШ так, щоб водночас відобразити систолічний кровоток викиду у виносний тракт ЛШ та початок діастолічного трансмітрального кровотоку Імпульсно-хвильова тканинна доплерографія із апікального доступу використовували для отримання швидкостей руху мітрального кільця. Пробний об'єм встановлювали на латеральному сегменті мітрального кільця в межах 1 см від прикріплення стулок. Запис швидкісних

спектрів проводили на швидкості розгортки сигналу 50 мм/с наприкінці видиху. Вимірювали систолічну (S), а також ранню (e') та пізню (a') діастолічні швидкості. Після отримання швидкостей трансмітрального потоку та руху мітрального кільця розраховували співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення (E) до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця e' (E/E'), що є важливим показником у визначенні тиску наповнення ЛШ. Вивчали розвиток ранньої постінфарктної дилатації (РПД) – збільшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) на $\geq 10\%$ до 10-ї доби, пізньої постінфарктної дилатації (ППД) – зростання КДО ЛШ на $\geq 25\%$ до 90-ї доби захворювання, порожнини лівого шлуночка. [200]

Ударний об'єм (УО) ЛШ вираховували за наступною формулою: $УО = КДО - КСО$. Також встановлювали індексовані показники ЛШ, для цього отримані величини ділили на площу поверхні тіла обстежуваного, яку розраховували за формулою Дюбуа. Кінцево-діастолічний (КДІ) і кінцево-систолічний (КСІ) індекси визначали за наступними формулами: $КДІ = КДО : P$, $КСІ = КСО : P$, де КДІ – кінцево-діастолічний індекс; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КСІ – кінцево-діастолічний індекс; КСО – кінцево-діастолічний об'єм; P – площа поверхні тіла.

Усім пацієнтам після надходження в стаціонар та встановлення діагнозу ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST проводилася невідкладна первинна ПТКА у відділенні інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії з катетеризаційною лабораторією (керівник – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.М.Соколов) зі стентуванням інфарктзалежної артерії. Тривалий час успішність проведення реваскуляризації міокарда оцінювалася за ступенем відновлення кровотоку в епікардіальних коронарних артеріях за класифікацією TIMI (від англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction) (табл. 2.4). Проте навіть повне відновлення магістрального кровотоку не завжди супроводжується адекватною тканинною перфузією. Тому для характеристики повноти реваскуляризації міокарда було запропоновано використовувати показники

тканинної перфузії, що оцінюються за шкалою MBG (від англ. Myocardial Blush Grade – ступінь перфузії міокарда) (табл. 2.5).

Таблиця 2.4

Оцінка епікардіального кровотоку за шкалою Thrombolysis In Myocardial Infarction

Ступінь	Характеристики кровообігу
TIMI – 0	немає перфузії; антероградний кровоток дистальніше оклюзії відсутній
TIMI – 1	перебіг без перфузії; контраст проникає дистальніше оклюзії, але “зависає” та не може досягти кінцевих гілок цільових судин
TIMI – 2	часткова реперфузія; контраст проникає дистальніше оклюзії та досягає кінцевих гілок цільової судини. Але швидкість заповнення коронарного русла в ній знижена порівняно з нецільовими артеріями або цільовою судиною, але проксимальніше місця обструкції
TIMI – 3	повна реперфузія; контраст проникає дистальніше оклюзії та досягає кінцевих гілок цільової судини одночасно з рухом контрасту в нецільових

Таблиця 2.5

Оцінка міокардіальної перфузії за Myocardial Blush Grade

Ступінь	Характеристики перфузії міокарда
MBG 0	відсутність контрасту в капілярній зоні цільового міокарда
MBG 1	мінімальна “хмаринка” контрасту в капілярній зоні цільового міокарда
MBG 2	помірна “хмаринка” контрасту в капілярній зоні цільового міокарда (“помутніння” міокарда менш виражене порівняно з контралатеральним та іпсилатеральним міокардом, що постачається кров’ю)

Продовження табл. 2.5	
Ступінь	Характеристики перфузії міокарда
MBG 3	нормальна “хмаринка” контрасту в капілярній зоні цільового міокарда (“помутніння” міокарда однаково виражене в контралатеральному й іпсилатеральному міокарді, що постачається кров’ю)

У низці досліджень саме оцінка за шкалою MBG виявилася найбільш чутливим маркером розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень і смерті після проведення ПТКА у хворих на ГІМ незалежно від стану епікардіального кровотоку.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням таблиць Microsoft Office Excel 2010 і статистичних програм SPSS (версія 12, США), статистичної програми STATISTICA (компанія StatSoft Inc, версія 7.0.61.0), з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стюдента, χ^2 -теста Мантел - Хенсела. Достовірність відмінностей визначали на основі t-критерію Стюдента. Для порівняння показників відносних часток у групах використовували парний критерій Вілкоксона. Значення $p < 0,05$ вважалося достовірним. Результати були представлені у вигляді $M \pm m$.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ПІД ВПЛИВОМ РАННЬОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Великі рандомізовані клінічні випробування встановили ефективність ХСЗ терапії для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. [44,155,167,168] Ефекти ХСЗ терапії були значно пов'язані зі зменшенням вмісту ліпопротеїдів низької щільності. [155] Дослідження показали, що навантажувальні дози статинів при ГКС можуть послаблювати запальний каскад і сприяти стабільності коронарної бляшки. [169,170] Попередні випробування, що вивчали вплив навантажувальної дози статинів до та після черезшкірного коронарного втручання на стабільну ІХС, показали зменшення перипроцедурного ІМ, що є незалежним предиктором збільшення подальшої смертності. [171-177] Ефект навантажувальної дози статинів у пацієнтів з ГКС є невизначеним, оскільки докази обмежені дослідженнями з невеликою кількістю хворих і різними дозами статинів, схемами прийому. [176-178] Отже, наше дослідження було проведене для оцінки впливу навантажувальних доз аторвастатину та комбінації аторвастатину з езетимібом на клінічний перебіг захворювання в ранньому госпітальному періоді та впродовж 90 діб спостереження.

Вплив статинів на виживання пацієнтів з ІМ на тлі тромболізу вивчали в КРД FLORIDA (флувастатин) і РТТ (правастатин) у дозі 40 мг/добу порівняно з групою хворих, яким проводили тромболізис без супутнього призначення статинів. Після 6 міс. лікування відмінностей за частотою смертельних випадків у групах, що порівнювали, не виявили, хоча відзначили меншу частоту виникнення повторних епізодів ішемії в осіб, які отримували правастатин. [16,157] У Шведському реєстрі RIKS-HIA, що включав 22000 хворих віком до 80 років, які перенесли ІМ з зубцем Q на ЕКГ, було продемонстровано, що реваскуляризація міокарда та раннє

включення статинів до складу терапії сприяли зниженню однорічного ризику смерті на 34 %. [19] У підгрупі пацієнтів, яким статини були призначені в 1-у добу захворювання, внутрішньогоспітальна летальність і комбінована точка “внутрішньогоспітальна летальність+реінфаркти” були достовірно меншими (1,7 % і 3 %), ніж в осіб, в яких статини не застосовували (8,2 % і 12 %; $p < 0,05$). У КРД JUPITER були рандомізовані 17802 пацієнти (чоловіки, старші 50 років, і жінки, старші 60 років) з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ ($< 3,4$ ммоль/л) і підвищеним показником СРБ (≥ 2 мг/л), які не мали серцево-судинних захворювань. Період спостереження за хворими двох груп (розувастатину та плацебо) становив 2 роки. [20] У групі розувастатину було відзначено зниження рівня ХС ЛПНЩ на 50 %, ТГ на 17 %, СРБ на 37 % і підвищення ХС ЛПВЩ на 4 %. Терапія розувастатином сприяла зниженню ризику смерті на 20%. Дослідження з симвастатином одними з перших довели не тільки його гіполіпідемічний ефект, а й вплив на кінцеві точки. Наприклад, у Скандинавському рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) був вивчений вплив тривалої терапії симвастатином на ризик коронарних подій у 4444 пацієнтів з ІХС (перенесеним ІМ та/або стенокардією) та помірною гіперхолестеринемією (загальний холестерин – 5,5-8 ммоль/л). 4S стало найбільш показовим щодо лікування та вторинної профілактики у хворих на ІХС при призначенні статинів. Було продемонстровано, що зниження загального холестерину та ХС ЛПНЩ здатне поліпшити прогноз у пацієнтів. Особливого значення статини набувають після ГКС, коли зберігається велика ймовірність повторних ішемічних подій.

Метааналіз 14 досліджень статинів загалом включав 90056 хворих, які лікувалися ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином. Він показав, що найкращим предиктором зниження коронарних подій є зменшення рівня ХС ЛПНЩ. Його зниження на 1 ммоль/л зменшує ризик основних судинних ускладнень на 20%. При

спостереженні ускладнень у хворих, які перенесли ГКС з елевацією сегмента ST, у госпітальному періоді було виявлено, що рецидивування ангінозного болю в 1-у добу лікування виникало в перших трьох групах, зовсім він не рецидивував у IV, але достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 3.1). РПКС в IV групі була найменшою (2,38 %) і достовірно відрізнялася від II групи, в якій відсоток її встановлення спостерігався на рівні 20,8 % ($p < 0,05$), що було співставно з хворими I групи, в яких ця кількість була на рівні 16 %, III – 6,98 %, але достовірної різниці виявлено не було. У госпітальному періоді рецидивування ІМ було виявлено в II, III і IV групах (по 1 пацієнту), групи достовірно не відрізнялися.

Таблиця 3.1

Ускладнення в госпітальному періоді захворювання

Ускладнення	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)		II група (40 мг аторвастатину)		III група (80 мг аторвастатину)		IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
n	26		24		43		42	
Рецидив ангінозного болю за 1-у добу	2	8	3	12,5	1	2,33	0	0
РПКС	4	16	5	20,8	3	6,98	1	2,38 ⁺
Рецидив ІМ	0	0	1	4,17	1	2,33	1	2,38
ГЛШН при надходженні	4	16	6	16,67	5	11,63	8	19,05
- 1-а доба	1	4	5	20,83*	2	4,65	6	14,29
- 3-я доба	1	4	4	16,67	3	6,98	2	4,76
- 5-а доба	1	4	4	16,67 [^]	1	2,33	1	2,38

Продовження табл. 3.1								
Ускладнення	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)		II група (40 мг аторвастатину)		III група (80 мг аторвастатину)		IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ФШ	0	0	1	4,17	1	2,33	2	4,76
ШТ	0	0	2	8,33	4	9,3*	5	11,9*
Смерть за 30 діб	0	0	0	0	0	0	1	2,38

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з I групою; ⁺ – $p < 0,05$ порівняно з II групою; [^] – $p < 0,05$ порівняно з III та IV групами.

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 ($p < 0,05$). При аналізі отриманих даних привертала увагу більша клінічна ефективність застосування аторвастатину в дозі 80 мг на добу (порівняно з 40 мг). Це стосувалося раннього антиангінального ефекту лікування (зниження частоти епізодів стенокардії в ранні терміни захворювання в 7 разів ($p < 0,05$), клінічних проявів ГЛШН протягом 5 діб – 5 ($p < 0,05$)). Проте схожий клінічний ефект був отриманий під час застосування 40 мг аторвастатину в комбінації з 10 мг езетимібу, що може дозволити зменшити очікувані побічні ефекти високих доз статинів.

Внаслідок активного лікування хворих частота розвитку ускладнень раннього постгоспітального періоду була мінімальною, що призвело до відсутності суттєвих відмінностей у клінічному перебігу. Проте в ранньому постгоспітальному періоді відмінності були виявлені в проведенні АКШ в пацієнтів III групи (прийом аторвастатину в дозі 80 мг) (13,51 %) порівняно з II та IV ($p < 0,01$). Інші ускладнення, як-от ГПМК, нестабільна стенокардія,

повторний ІМ та смертність достовірно не відрізнялися (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Ускладнення в ранньому постгоспітальному періоді

Ускладнення	І група		ІІ група		ІІІ група		ІV група	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
n	26		24		43		42	
ГПМК	0	0	0	0	0	0	0	0
Нестабільна стенокардія	0	0	0	0	0	0	0	0
Повторний ІМ	1	3,8	2	8,3	0	0	0	0
Смерть	1	3,8	0	0	0	0	1	2,38

Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з ІІ та ІV групами.

З огляду на відмінність у режимі дозування гіполіпідемічних препаратів, з досліджуваних груп сформували дві підгрупи. І та ІІ групи (10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу, 40 мг аторвастатину) розглядали як пацієнтів із середньою, ІІІ та ІV (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 (табл. 3.3).

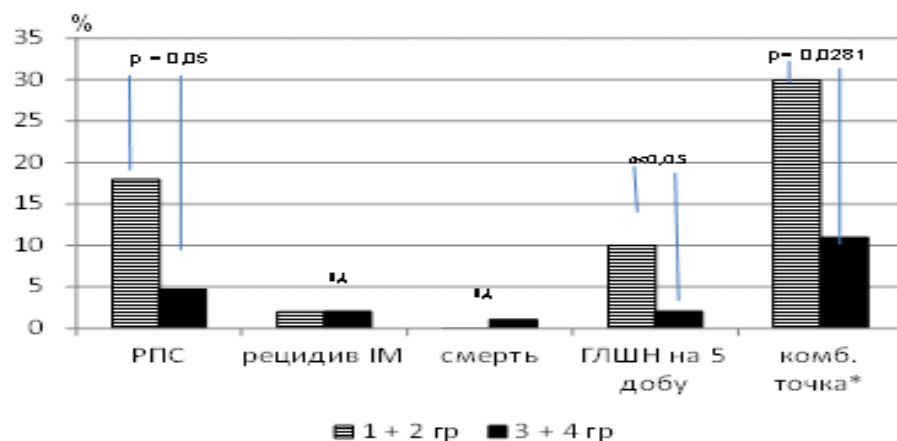
Таблиця 3.3

Ускладнення в госпітальному періоді захворювання

Ускладнення	І та ІІ групи		ІІІ та ІV групи		р	Відносний ризик (HR)	HR (95 % ДІ)
	абс.	%	абс.	%			
Рецидив ангінозного болю за 1-у добу спостереження	5	10	1	1,17	0,05	8,5	[1,02-70,7]
РПКС	9	18	4	4,7	0,05	3,82	[1,2-11,8]
Рецидив ІМ	1	2	2	2,35	нд	0,85	[0,08-9,1]

Продовження табл. 3.3							
Ускладнення	I та II групи		III та IV групи		р	Відносний ризик (HR)	HR (95 % ДІ)
	абс.	%	абс.	%			
ГЛШН при надходженні	10	20	13	15,2	нд	1,3	[0,62-2,75]
- 1-а доба	6	12	8	9,4	нд	1,2	[0,46-3,43]
- 3-я доба	5	10	5	5,8	нд	1,7	[0,5-5,5]
- 5-а доба	5	10	2	2,35	0,05	4,2	[1,2-21,1]
ФШ	1	2	3	3,5	нд	0,5	[0,06-5,3]
ШТ	2	4	9	10,5	нд	0,3	[0,08-1,6]
Смерть	0	0	1	1,17	нд	-	-
Комбінована кінцева точка [#]	15	30	9	10,5	0,028	5,1	[1,9-13,2]

Примітка. [#] – РПС+рецидив ГІМ+ГЛШН на 5-у добу+смерть; нд – недостовірно.



* РПС+рецидив ІМ+ГЛШН на 5 добу+смерть

Рис. 3.1. Ускладнення в госпітальному періоді.

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

добу 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. 3.1). При порівнянні частоти розвитку порушень серцевого ритму та смертності різниці виявлено не було. [202]

Пацієнти I та II груп достовірно частіше досягали комбінованої кінцевої точки (РПІС, рецидив ІМ, ГЛШН і смерть) у госпітальному періоді порівняно з III та IV (19,5 % і 7 % відповідно; $p = 0,0281$) (рис. 3.2).

Спостереження об'єднаних підгруп пацієнтів з високою та середньою інтенсивністю ГЛТ було продовжене в ранньому постгоспітальному періоді. З огляду на цей поділ, оцінка клінічних даних проводилася в порівнянні цих підгруп.

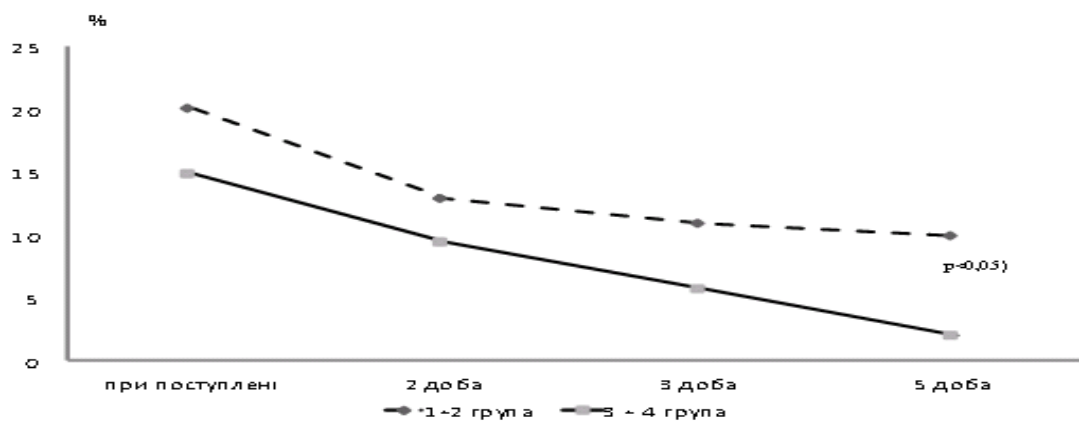


Рис. 3.2. Динаміка частоти розвитку гострої лівошлуночкової недостатності на тлі різних режимів інтенсивності гіполіпідемічної терапії.

При подальшому спостереженні протягом 90 днів після перенесеного ГКС в пацієнтів I та II груп достовірно частіше відмічалися розвиток повторного ІМ (6 % проти 0 %; $p = 0,027$) і досягнення комбінованої кінцевої точки (ІМ+смерть) (8,0 % проти 1,17 %; $p = 0,042$) (табл. 3.4, рис. 3.3). [202]

Ускладнення в ранньому постгоспітальному періоді

Ускладнення	I та II групи		III та IV групи		p	Відносний ризик (HR)	HR (95 % ДІ)
	абс.	%	абс.	%			
ГПМК	0	0	0	0	нд	-	-
Нестабільна стенокардія	0	0	0	0	нд	-	-
Повторний ІМ	3	6	0	0	0,027	-	-
ПТКА	3	6	4	4,7	нд	1,2	[0,2-5,4]
АКШ	3	6	5	5,8	нд	1,02	[0,25-4,1]
Смерть	1	2	1	1,17	нд	1,7	[0,1-26,2]
ІМ+смерть	4	8	1	1,2	0,042	6,8	[1,1-59,1]

Примітка. нд – недостовірно.

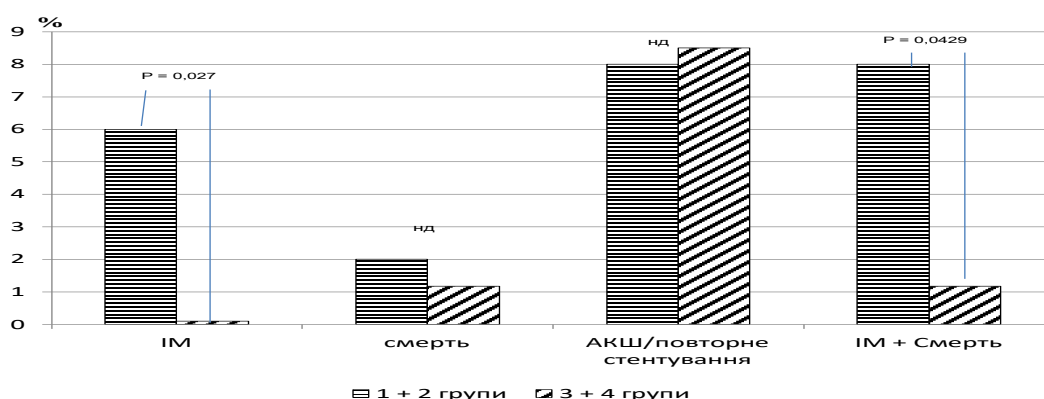


Рис. 3.3 Розподіл клінічних подій за групами середньо- та високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії.

Ризик розвитку рецидивів ангінозних болів за 1-у добу в підгрупі з середньоінтенсивною ГЛТ був у 8,5 разів вищим (95 % ДІ 1,02-70,2), також частіше розвивалися РПІС (HR 3,82 (95 % ДІ 1,2-11,8)) і комбінована кінцева точка (HR 5,1 (95 % ДІ 1,9-13,2)) (рис. 3.4). При оцінці ризику розвитку подій у позагоспітальному періоді було виявлено, що в пацієнтів, які приймають високоінтенсивну терапію, рідше виникають повторний ІМ+смерть (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1)) (рис. 3.5).

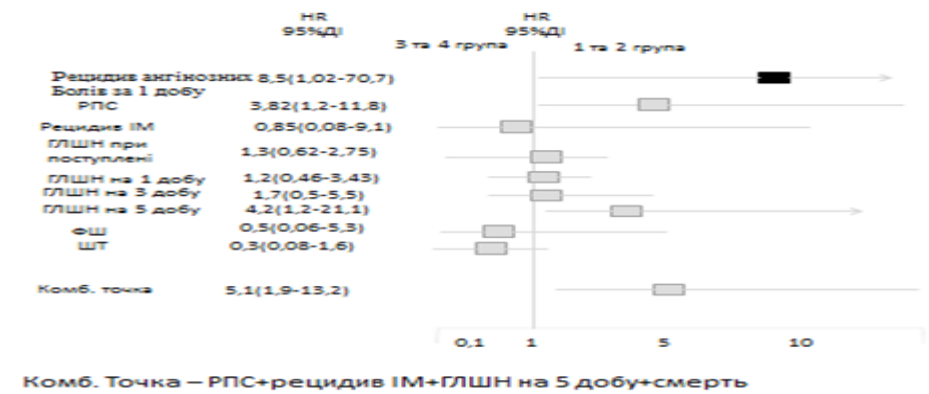


Рис. 3.4. Відносний ризик розвитку подій у групах середньоінтенсивної та високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії в госпітальному періоді.

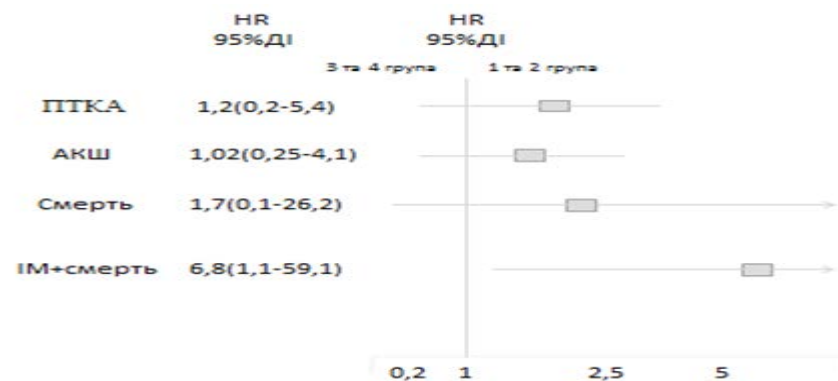


Рис. 3.5. Відносний ризик розвитку подій у групах середньоінтенсивної та високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії в позагоспітальному періоді.

Отримані результати співпадають з висновками, зробленими на підставі нещодавнього дослідження SECURE-PCI, де високоінтенсивна терапія аторвастатином у дозі 80 мг у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST у 1-у добу захворювання з подальшим призначенням 40 мг на добу зменшувала ризик розвитку комбінованої кінцевої точки (смертність від усіх причин, гострий ІМ, інсульт та повторне коронарне втручання на 30-й день спостереження). [179,202]

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ ЗНИЖЕННЯ ХОЛЕСТЕРИНІВ І МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

При проведенні вторинної профілактики серцево-судинних захворювань одну з провідних ролей відіграє ліпідкорегуюча терапія. За останні два десятиріччя дослідження застосування статинів показали позитивний клінічний ефект. [117,118] Можливість досягнення клінічного ефекту при подальшому зниженні ХС ЛПНП нижче рівня 1,81 ммоль/л (70 мг/дл) була доведена в дослідженнях, що нещодавно закінчилися (IMPROVE-IT, ODYSSEY). [34,111,128] Гіполіпідемічний ефект езетимібу в комбінації зі статинами має додаткові гіполіпідемічний і клінічний ефекти. У дослідженні IMPROVE-IT, де оцінювалася ефективність комбінації симвастатину й езетимібу, було показано, що зниження ХС ЛПНП в пацієнтів з ГКС нижче 1,37 ммоль/л (53 мг/дл) супроводжувалося додатковим зменшенням ризику розвитку серцево-судинних подій. [34,116] У нашому дослідженні вивчався вплив ГЛТ на загальноклінічні та біохімічні показники крові при надходженні на 10-у та 90-у доби. Досліджували ефективність терапії, а саме зниження рівнів загального ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС ліпопротеїдів невисокої щільності (ХС ЛПнВП), ТГ. Також вивчалися маркери запалення (С-реактивний протеїн (СРП), лейкоцити, фібриноген, ШОЕ), безпеки прийому ХСЗ терапії (АЛТ, АСТ, КФК, глюкоза крові, рівні білірубину та креатиніну). За рекомендаціями Української асоціації кардіологів у пацієнтів, госпіталізованих з ГКС, слід застосовувати інтенсивну терапію статинами. За результатами досліджень PROVE-IT-TIMI (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction), MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) інтенсивне лікування статинами (аторвастатин у дозі 80 мг) призводить до значного зниження смертності та

частоти серйозних серцево-судинних подій (ГІМ, нестабільна стенокардія, зупинка серця) після ГКС. [18,53] Результати метааналізів інтенсивної терапії з застосуванням статинів показали, що високоінтенсивне ХСЗ лікування дає кращі результати в профілактиці ІМ порівняно з терапією нижчої інтенсивності. Тому в дослідженні вивчалися наступні дози аторвастатину: 40 мг і 80 мг. Відомо, що подвоєння добової дози статину призводить до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ лише на 6 % (“правило шести”). [119] Додаткового ефекту від додавання нестатинових ХСЗ препаратів можна досягнути від комбінації аторвастатину з речовинами, що блокують абсорбцію ХС в кишечнику (ezetиміб). Тому використання комбінації статину з еezetимібом є дуже перспективним, що й було доведено в дослідженні IMPROVE-IT. [120,121] Монотерапія еezetимібом у дозі 10 мг/добу в пацієнтів з ГКС зменшує рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові на 20 %, ТГ – 8 %. [122] Тому додавання даного препарату до 10 та 40 мг аторвастатину дозволяє швидше й ефективніше досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією статинами. Якщо статини в початковій дозі при монотерапії знижують рівень ХС ЛПНЩ на 25-30 %, то при комбінованому застосуванні з еezetимібом у дозі 10 мг/добу можна отримати додатковий сумарний ХСЗ ефект на 50-55 %. [123]

Клінічні дослідження довели, що вихідний рівень СРБ має прогностичне значення у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST. [49] Кілька великих досліджень продемонстрували, що високий рівень СРБ може бути прогностичним маркером у пацієнтів, яким проводяться планові перкутанні коронарні втручання (ПКВ) при стабільній стенокардії та ГКС. [51,52] Проте існують лише декілька доказів ролі СРБ як предиктора результатів у хворих зі STEMI, яким виконували первинне черезшкірне коронарне втручання. [53-58] Підвищення показника СРБ понад 3 мг/л призводить до частого виникнення подій, як-от стенокардія, ІМ або смерть, протягом стаціонарного періоду захворювання. Високий рівень СРБ поєднується з великим ризиком розвитку рестенозу та дестабілізації ІХС після проведення балонної

коронарної ангіопластики й операції шунтування у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію. [59-62]

Доведено, що підвищення концентрації СРБ в сироватці крові в 50 % хворих зберігається впродовж 3 міс. після епізоду нестабільної стенокардії. Нинішнє керівництво Європейського товариства кардіологів не рекомендує регулярне вимірювання СРБ в якості первинної та вторинної профілактики захворювання. Воно вказує на те, що рівень СРБ може покращити стратифікацію ризику та бути корисним для управління лікуванням статинами. Рекомендація Американської асоціації кардіологів рекомендує вимірювання СРБ в сироватці крові для стратифікації ризиків захворювання. [63-65]

При вивченні впливу статинотерапії на рівень зменшення холестерину препаратами статинового ряду був показаний позитивний ефект порівняно з плацебо. Наприклад, у клінічному дослідженні FLORIDA, де були включені 540 хворих на ІМ, в яких середній рівень загального ХС становив 5,4 ммоль/л, призначали препарат флувастатин. Його прописували з моменту потрапляння хворого до стаціонару. Період спостереження становив 1 рік. Рівень ХС ЛПНЩ в групі лікування флувастатином за період спостереження знизився з 3,5 до 2,7 ммоль/л і суттєво не змінився в групі плацебо. Проте достовірної частоти епізодів ішемії міокарда та великих ССУ у групах флувастатину та плацебо виявлено не було. [10] Згідно з результатами клінічних рандомізованих досліджень (КРД) SYMPHONY та SYMPHONY-2, позитивний ефект від раннього призначення статинів при ГКС спостерігався тільки в пацієнтів з гіперхолестеринемією. [11]

У великому КРД LUNAR, в якому взяли участь 825 хворих на ГКС, які були госпіталізовані в перші 48 годин після появи симптомів, порівнювали ефективність розувастатину (40 мг/добу) й аторвастатину (40 і 80 мг/добу). Пацієнтів обстежували після 2, 6 та 12 тижнів лікування. Первинною кінцевою точкою дослідження була ефективність лікування стосовно зниження рівня ХС ЛПНЩ, вторинними – рівні ХС ЛПВЩ та переносність

лікування. Результати цього КРД, як і низки інших порівняльних досліджень статинів, свідчать, що ефективність 40 мг/добу розувастатину щодо зменшення рівнів ХС ЛПНЩ була достовірно вищою, ніж аторвастатину в дозі 80 мг/добу (зниження на 46,8 % порівняно з 42,7 %; $p < 0,05$), а в дозуванні 20 мг/добу – рівною ефективності аторвастатину в дозі 80 мг/добу. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ було достовірно більшим при використанні 40 мг (11,9 %; $p < 0,01$) і 20 мг (9,7 %; $p < 0,01$) розувастатину, ніж при прийомі 80 мг (5,6 %). [22] Щодо інших кінцевих точок розувастатин у дозі 40 мг/добу також був ефективнішим, ніж аторвастатин (80 мг/добу), 20 мг/добу – співставним з 80 мг/добу аторвастатину. Результати цього дослідження показали, що за однакової переносності розувастатин у дозі 40 мг/добу краще знижував рівень ХС ЛПНЩ, підвищував ХС ЛПВЩ та покращував інші параметри ліпідів крові, ніж 80 мг/добу аторвастатину.

Гіполіпідемічний ефект статинів вивчали у відкритому в паралельних групах КРД STELLAR. У ньому взяли участь 2431 пацієнтів з гіперхолестеролемією та проводили порівняльний аналіз клінічної ефективності розувастатину, аторвастатину, симвастатину та правастатину. Згідно з отриманими результатами, розувастатин (10 мг/добу) вже в початковий період призводить до зниження рівня ХС ЛПНЩ на 46 % у 70 % хворих, а при застосуванні в дозі 20 мг/добу дає змогу досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ ($< 3,0$ ммоль/л) у 92 % осіб. [29]

Визначення підвищеного рівня СРБ в пацієнтів з ГКС у перші 72 години після погіршення клінічного стану сприяє ранній діагностиці дрібно-вогнищевих уражень міокарда та дозволяє виділити хворих з високим ризиком розвитку ускладнень (кардіальна смерть, нефатальний ІМ, нестабільна стенокардія) протягом стаціонарного періоду та 12 міс. спостереження. Отримані під час досліджень дані підтверджують, що запальний процес зберігається, незважаючи на стабілізацію клінічної симптоматики. Вивчаючи показники запалення, виявили, що середній рівень лейкоцитів між групами при надходженні та на 10-у добу не відрізнявся. У

динаміці захворювання рівень лейкоцитів у всіх групах був однаковим. Середній рівень ШОЕ у III групі при надходженні становив $(9,0 \pm 1,0)$ мм/год і був достовірно вищим за показник IV групи $((6,0 \pm 0,7)$ мм/год; $p=0,02$). Тенденція відмічалася в середніх рівнях ШОЕ при надходженні між I та IV групами $((8,4 \pm 0,9)$ мм/год та $(6,0 \pm 0,7)$ мм/год відповідно; $p=0,06$). Найменший рівень фібриногену при надходженні спостерігався в IV групі $((300 \pm 12,4)$ мг/л). Тенденція відмічалася між рівнями фібриногену в IV і III групах $((300 \pm 12,4)$ мг/л і $(323 \pm 15,6)$ мг/л відповідно; $p=0,06$). На 10-у добу спостерігалася достовірна відмінність між рівнями фібриногену в II групі, де пацієнти приймали 40 мг аторвастатину, та IV, в якій до 40 мг аторвастатину додавали езетиміб $((362 \pm 16,5)$ мг/л і $(275 \pm 20,9)$ мг/л відповідно; $p=0,04$); аналогічна ситуація відмічалася щодо показника ШОЕ на 10-у добу – достовірні відмінності були отримані між II (40 мг аторвастатину) та IV (комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу) групами (табл. 4.1). Можна зробити висновок, що додавання езетимібу впливає на пригнічення активації активного запального процесу, що зі свого боку надалі зменшує розвиток мікросудинної обструкції та РЛШ.

Таблиця 4.1

Показники маркерів запалення в динаміці дослідження в усіх групах

Показники	I група (10 мг аторвастатину+ 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину+ 10 мг езетимібу)	p
Лейкоцити, 1-а доба, 10^9 /л	$9,3 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,6$	нд
Лейкоцити, 10-а доба, 10^9 /л	$8,4 \pm 0,4$	$7,7 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,3$	нд
ШОЕ, 1-а доба, мм/год	$8,4 \pm 0,9$	$7,8 \pm 1,1$	$9,0 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,7$	$p_{1-4}=0,06$ $p_{3-4}=0,02$

Продовження табл. 4.1					
Показники	I група (10 мг аторвастатину+ 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину+ 10 мг езетимібу)	p
ШОЕ, 10-а доба, мм/год	13,7±1,4	14,0±2,0	11,9±1,2	11,6±1,5	p ₂₋₄ =0,04
Фібриноген, 1-а доба, мг/л	319±20,7	304±22	323±15,6	300±12,4	p ₃₋₄ =0,06
Фібриноген, 10-а доба, мг/л	324±19,1	362±16,5	306±13,4	275±20,9	p ₂₋₄ =0,04
Фібриноген, 90-а доба, мг/л	293±8,9	325±10,0	289±13,9	285±7,3	нд

Примітка. нд – недостовірно.

Активація системного запалення (за показниками кількості лейкоцитів, ШОЕ, рівнів фібриногену та високочутливого (high-sensitivity/hs) СРБ) може бути вторинно пов'язана з розміром ушкодження міокарда або мати самостійний вплив на перебіг ІМ, зумовлювати розвиток мікросудинної обструкції після проведення реперфузії міокарда та порушення контрактильної функції ЛШ. При різних формах ІХС була доведена роль маркерів запалення в оцінці тяжкості перебігу хвороби та прогнозуванні її наслідків. [113] При порівнянні середньоінтенсивної ГЛТ (об'єднані 1 та 2 групи) з високоінтенсивною (поєднані 3 та 4 групи) відмічалася достовірна відмінність у показниках ШОЕ та фібриногену на 10-у добу спостереження. У групі з середньоінтенсивною терапією показник ШОЕ на 10-у добу становив (13,9±1,8) мм/год. Він був достовірно вищим від такого ж показника в групі з високоінтенсивною ГЛТ ((11,8±1,4) мм/год; p=0,044). Показники фібриногену на 10-у добу між цими об'єднаними групами також відрізнялися. У групі з високоінтенсивною ГЛТ середній

показник фібриногену становив $(301 \pm 15,4)$ мг/л, тоді як у групі з середньоінтенсивною терапією він був достовірно вищим і складав $((340 \pm 17,2)$ мг/л; $p=0,034$). Також тенденція до вищих показників середнього рівня фібриногену відмічалася в пацієнтів із середньоінтенсивною ГЛТ на 90-у добу спостереження. У групі з середньоінтенсивною ГЛТ показник фібриногену на 90-у добу становив $(299 \pm 9,1)$ мг/л, високоінтенсивною – $(286 \pm 9,8)$ мг/л ($p=0,09$) (табл. 4.2). У багатьох дослідженнях спостерігалася чітка асоціація між запальними маркерами та прогнозом після ГКС. [127] Очікується, що ГКС викликає інтенсивну запальну реакцію, проте збільшення запальних маркерів у пацієнтів з ГКС може передбачати гірший прогноз навіть після корекції багатьох чинників, включаючи розмір інфаркту та ГЛШН. Можна припустити, що більш активне лікування аторвастатином і в комбінації з езетимібом може бути спрямоване на зменшення запальної реакції та допоможе вирішити питання модифікації запальної реакції, що призведе до покращення результатів.

Таблиця 4.2

Динаміка показників системного запалення в об'єднаних групах хворих на різних етапах дослідження

Показники	I та II групи (середньоінтенсивна ГЛТ)	III та IV групи (високоінтенсивна ГЛТ)	p
Лейкоцити, 1-а доба, 10^9 /л	$9,3 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,4$	нд
Лейкоцити, 10-а доба, 10^9 /л	$8,1 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,3$	нд
ШОЕ, 1-а доба, мм/год	$7,9 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,8$	нд
ШОЕ, 10-а доба, мм/год	$13,9 \pm 1,8$	$11,8 \pm 1,4$	0,044
Фібриноген, 1-а доба, мг/л	$314 \pm 21,1$	$309 \pm 13,4$	нд
Фібриноген, 10-а доба, мг/л	$340 \pm 17,2$	$301 \pm 15,4$	0,034
Фібриноген, 90-а доба, мг/л	$299 \pm 9,1$	$286 \pm 9,8$	0,09

Примітка. нд – недостовірно.

Про наявність впливу аторвастатину на зниження рівня СРБ свідчили результати КРД REVERSAL і PROVE IT. [114,115] У нашому дослідженні при вивченні вмісту 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 вищим ($(14,7 \pm 0,3)$ мг/л), що достовірно 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 (табл. 4.3, рис. 4.1).

Таблиця 4.3

Динаміка вмісту С-реактивного білка в досліджуваних групах

Термін	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
1-а доба	$5,47 \pm 2,2$	$5,65 \pm 2,3$	$5,68 \pm 2,4$	$6,41 \pm 2,5$	нд
10-а доба	$14,7 \pm 4,2^*$	$11,1 \pm 3,1$	$11,87 \pm 2,8$	$12,4 \pm 2,9$	$p_{1-2,3,4} < 0,05^*$
90-а доба	$4,14 \pm 2,1$	$3,85 \pm 2,1$	$4,05 \pm 2,0$	$3,82 \pm 1,9$	нд

Примітка. * – $p < 0,05$ достовірно вище значення порівняно з іншими групами; нд – недостовірно.

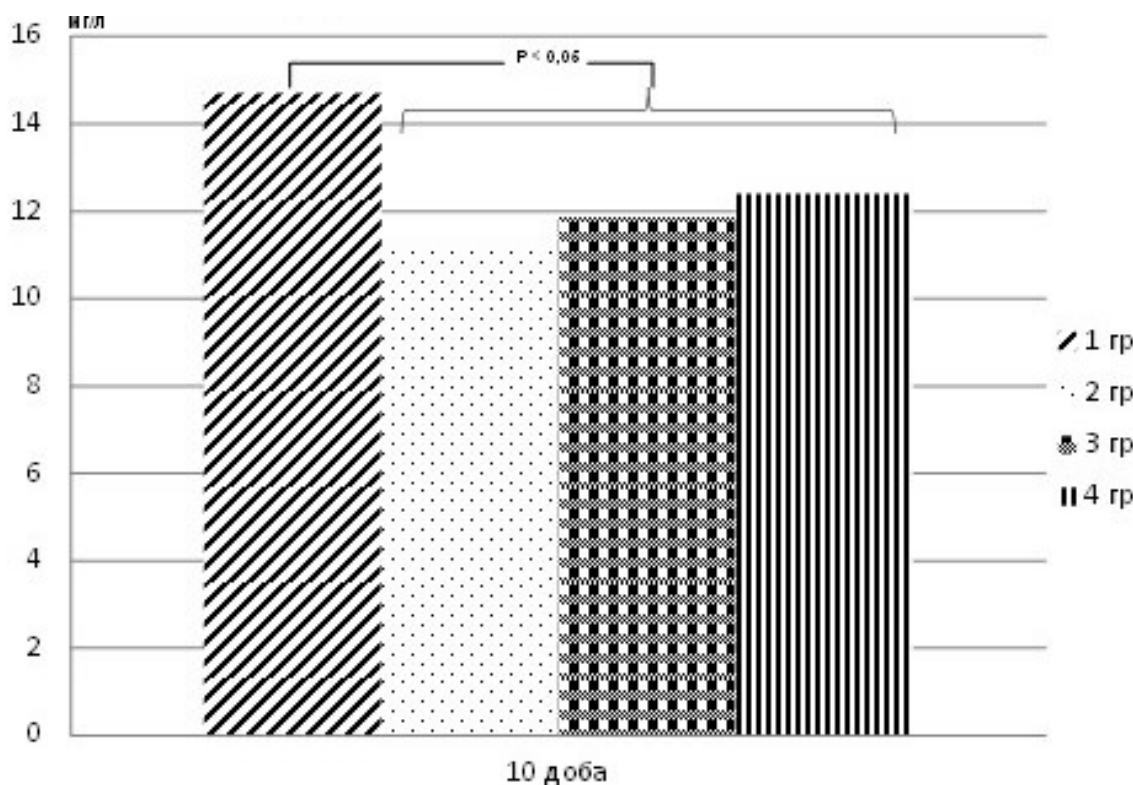


Рис. 4.1. Рівень С-реактивного білка на 10-у добу спостереження.

У метааналізі досліджень, в якому брали участь 38153 пацієнтів, було показано, що в 40 % випадків рівень рекомендованих значень ХС ЛПНЩ не досягався, навіть при високих дозах ХСЗ терапії. [110] У проведеному дослідженні середній рівень загального ХС при надходженні в досліджуваних групах не відрізнявся. На тлі лікування спостерігався достовірно менший середній рівень загального ХС в III (4,38 ммоль/л) і IV (4,16 ммоль/л) групах відносно I (4,82 ммоль/л) на 10-у добу спостереження ($p < 0,05$). На 90-у добу середній рівень ХС був достовірно нижчим в III (3,75 ммоль/л) і IV (3,38 ммоль/л) групах порівняно з I, в якій він становив 4,18 ммоль/л ($p < 0,05$). У II групі середній рівень ХС складав 4,14 ммоль/л і достовірно відрізнявся від IV ($p < 0,05$). Достовірної різниці між II та III групами не відмічалось, найімовірніше через низьку прихильність до терапії. У всіх пацієнтів очікувано відзначалося зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ на 10-у та 90-у доби. Проте у хворих I групи він не досягав рекомендованих значень – $\leq 1,8$ ммоль/л або зменшення середнього рівня ХС ЛПНЩ > 50 %. У II групі цей показник знижувався більш інтенсивно, але, як і

в I, рекомендовані значення отримані не були.

У пацієнтів III групи спостерігалось достовірне зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ на 10-у добу, а на 90-у воно досягало значень, менших за рекомендовані Українським кардіологічним товариством. У IV групі на 10-у добу відзначалось його достовірне зниження. У цій групі до 90-ї доби спостереження середній рівень ХС ЛПНЩ був нижче за цільовий (1,8 ммоль/л). У III групі до 90-ї доби відзначалось його зменшення до $(1,75 \pm 0,11)$ ммоль/л. У пацієнтів IV групи на 90-у добу було досягнуте достовірне зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ порівняно з початковим до $(1,55 \pm 0,09)$ ммоль/л. Середні значення ХС ЛПНЩ в I і II групах достовірно відрізнялися від показників III та IV груп на 10-у та 90-у доби спостереження ($p < 0,001$). У відсотковому співвідношенні на 10-у добу в усіх групах відмічалось зниження ХС ЛПНЩ. У I групі 26 % пацієнтів отримали зменшення ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л, II – 31 %, IV – 38 %, найбільше осіб, які досягли рекомендованих значень, було в III групі (пацієнти, які з перших хвилин лікування приймали 80 мг аторвастатину). На 10-у добу спостереження в III групі 42 % хворих отримали рівень ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л. На 90-у добу досягнення цього рівня спостерігалось в 43 % осіб I групи, 46 % – II, 52 % – III, 53 % – IV (рис. 4.2).

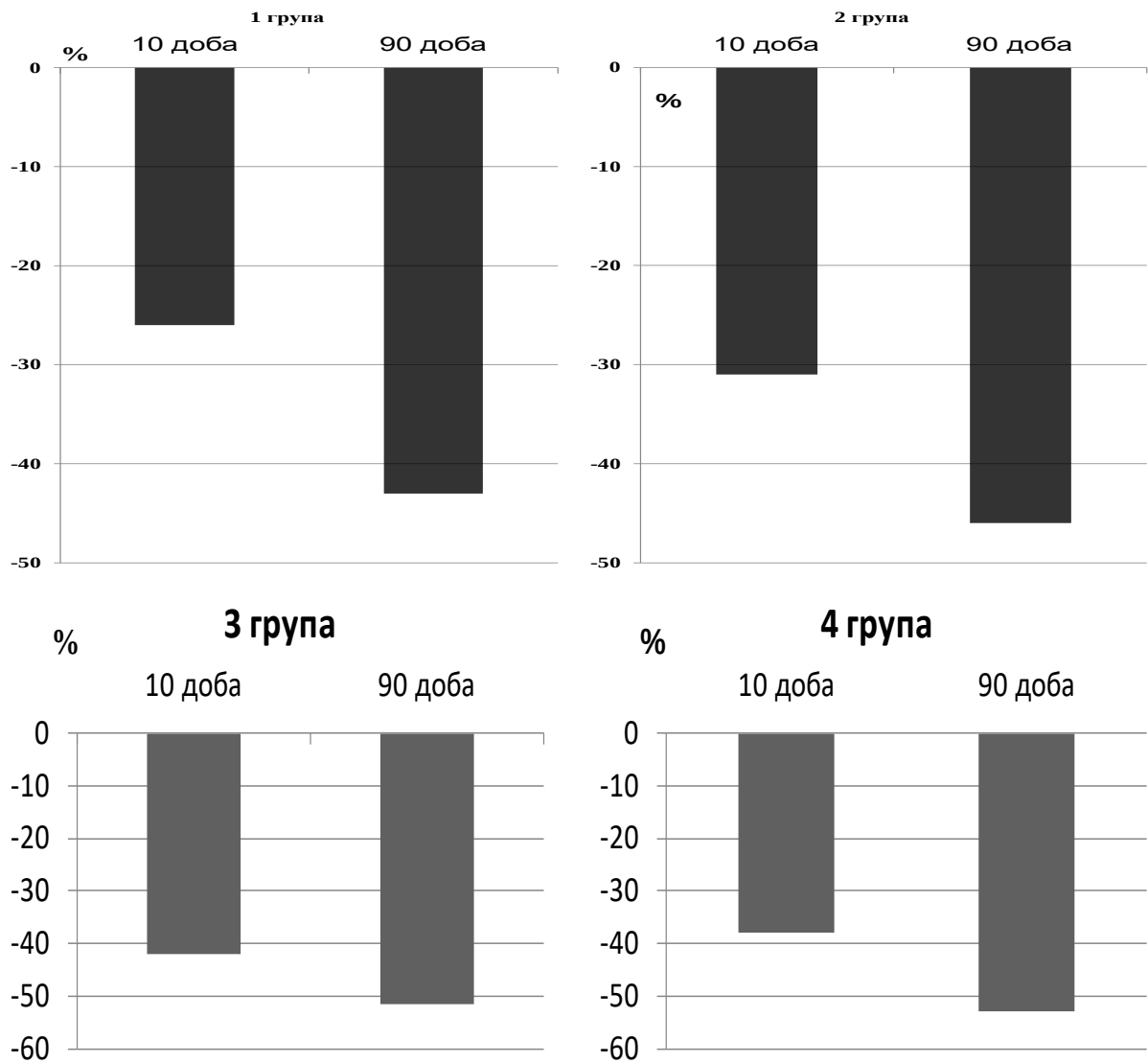


Рис. 4.2. Зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності на тлі лікування в досліджуваних групах хворих.

При вивченні динаміки зниження ХС ЛПнВЩ достовірною різницею виявилася на 90-у добу спостереження. Достовірно меншим був його показник у IV (2,09 ммоль/л) і III (2,47 ммоль/л) групах відносно I (2,97 ммоль/л) ($p < 0,05$), також різниця показників спостерігалася між II (2,93 ммоль/л) і IV групами ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

Показники ліпідограми в досліджуваних групах

Показники	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
ХС, 1-а доба, ммоль/л	6,23±0,28	5,95±0,25	5,84±0,25	6,25±0,27	нд
ХС, 10-а доба, ммоль/л	4,82±0,27	4,47±0,22	4,38±0,24	4,16±0,23	p ₁₋₄ =0,23 p ₁₋₃ =0,07
ХС, 90-а доба, ммоль/л	4,18±0,23	4,14±0,18	3,75±0,25	3,38±0,21	p ₁₋₄ =0,004 p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₄ =0,16
ХС ЛПНЦ, 1-а доба, ммоль/л	4,14±0,25	4,07±0,18	3,76±0,21	3,95±0,2	нд
ХС ЛПНЦ, 10-а доба, ммоль/л	2,85±0,24	2,81±0,22	2,08±0,22	2,09±0,22	p _{1,2-3,4} < 0,001
ХС ЛПНЦ, 90-а доба, ммоль/л	2,24±0,22	2,12±0,19	1,75±0,18	1,55±0,21	p _{1,2-3,4} < 0,001
ХС ЛПВЦ, 1-а доба, ммоль/л	1,44±0,03	1,40±0,05	1,34±0,04	1,34±0,05	нд
ХС ЛПВЦ, 10-а доба, ммоль/л	1,25±0,06	1,3±0,04	1,27±0,03	1,17±0,04	нд

Показники	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
ХС ЛПВЩ, 90-а доба, ммоль/л	1,26±0,05	1,21±0,06	1,19±0,05	1,28±0,04	нд
ХС ДНЩ, 1-а доба, ммоль/л	0,91±0,02	0,68±0,01	0,87±0,02	1,02±0,01	p ₂₋₄ =0,045
ХС ДНЩ, 10-а доба, ммоль/л	0,59±0,01	0,59±0,02	1,06±0,02	1,04±0,02	p _{1,2-3,4} <0,002
ХС ДНЩ, 90-а доба, ммоль/л	0,68±0,02	0,59±0,02	0,8±0,01	0,56±0,01	нд
ХС ЛПНВЩ, 1-а доба, ммоль/л	4,95±0,25	4,83±0,23	4,49±0,24	4,97±0,23	нд
ХС ЛПНВЩ, 10-а доба, ммоль/л	3,45±0,21	3,2±0,23	3,15±0,21	2,99±0,23	нд
ХС ЛПНВЩ, 90-а доба, ммоль/л	2,97±0,22	2,93±0,21	2,47±0,2	2,09±0,19	p ₁₋₄ =0,0001 p ₁₋₃ =0,024 p ₂₋₄ =0,007

Примітка. нд – недостовірно.

При визначенні рівня ХС ЛПНЩ на 90-у добу з'ясувалося, що тільки 25 % пацієнтів II групи (40 мг аторвастатину) досягли рекомендованих значень ($\leq 1,8$ ммоль/л). Отримання цільових рівнів ХС ЛПНЩ в III і IV групах було достовірно вищим, ніж у I і II. 61 %

пацієнтів III групи, приймаючи активну ГЛТ, досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ, 72 % – IV. Об'єднавши показники зменшення ХС ЛПНЩ нижче цільового рівня та менше 50 %, більш виражений гіполіпідемічний ефект отримали у хворих IV групи порівняно з I та II. Досягнення комбінованого значення спостерігалось в 53 % пацієнтів 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 (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 %; $p<0,001$) (рис. 4.3). [202,203,205]

При вивченні середнього рівня 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 $(1,63\pm0,16)$ ммоль/л, II – $(1,34\pm0,16)$ ммоль/л, I та II групи між собою не відрізнялися. У III групі він складав $(2,31\pm0,22)$ ммоль/л, IV – $(2,1\pm0,22)$ 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 $(1,39\pm0,11)$ ммоль/л, у II він знизився до $(1,28\pm0,1)$ ммоль/л. У III групі на 10-у добу цей показник зменшився до $(2,07\pm0,14)$ ммоль/л, IV – $(2,05\pm0,14)$ 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 $(1,09\pm0,09)$ ммоль/л, II – $(1,06\pm0,12)$ ммоль/л, IV – $(1,19\pm0,11)$ 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 $(1,84\pm0,11)$ ммоль/л ($p<0,0005$) (табл. 4.5).

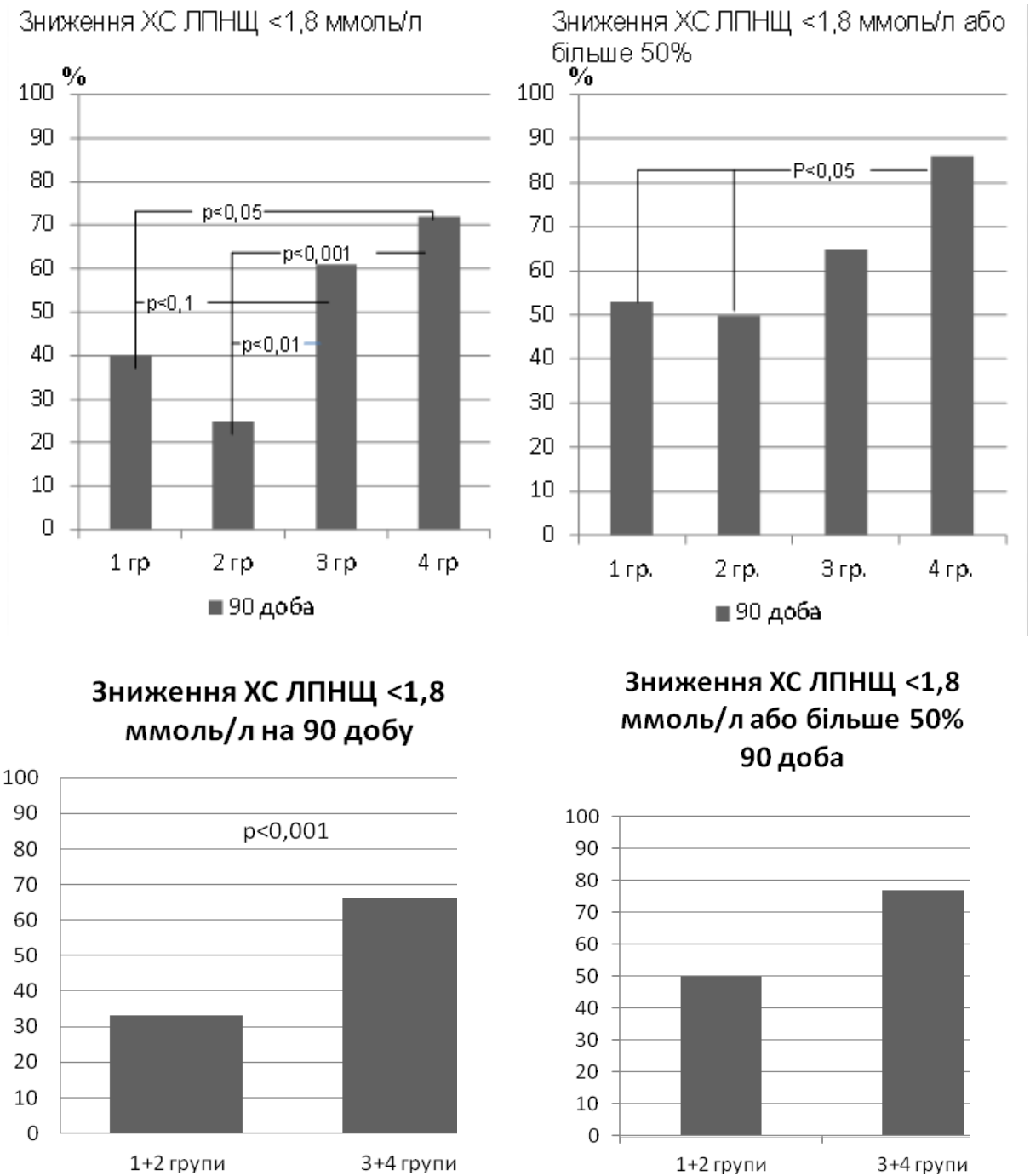


Рис. 4.3. Досягнення цільового значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

У відсотковому співвідношенні на 90-у добу порівняно з показником ТГ при надходженні найменше зниження спостерігалось в II групі (13 %), що достовірно відрізнялося від IV групи, де зменшення ТГ досягнуло 44 % ($p=0,012$). Також достатньо непогане зниження на рівні 34 % відмічалось в I групі, 29 % – III.

**Показники тригліцеридів у динаміці захворювання на тлі прийому
різних режимів гіполіпідемічної терапії, ммоль/л (М±м)**

Термін	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
1-а доба	1,63±0,16	1,34±0,16	2,31±0,22	2,1±0,22	$p_{1-2,3} < 0,01$ $p_{2-3,4} < 0,01$
10-а доба	1,39±0,11	1,28±0,1	2,07±0,14	2,05±0,17	$p_{1-3,4} < 0,001$ $p_{2-3,4} < 0,001$
90-а доба	1,09±0,09	1,06±0,12	1,84±0,16	1,19±0,11	$p_{3-1,2,3} < 0,0005$

Тобто в групах пацієнтів, які приймали езетиміб, зниження ТГ було найбільш ефективним. Можна припустити, що у хворих на ЦД комбінація аторвастатину з езетимібом більш ефективна відносно зниження ТГ, ніж монотерапія статинами (рис. 4.4). [34,111,205]

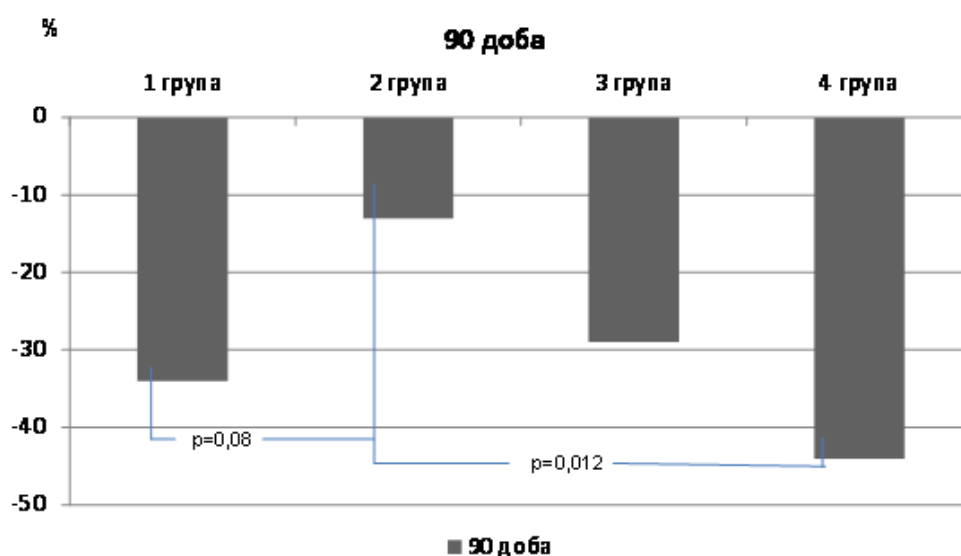


Рис. 4.4. Зниження тригліцеридів на тлі лікування впродовж 90 діб спостереження.

Отже, для зменшення вмісту ТГ має значення не потенціал зниження ХС ЛПНЩ, а додавання езетимібу до аторвастатину, що співпадає з іншими дослідженнями, в яких вивчався вплив езетимібу. [112] Велику користь для зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД має додавання езетимібу до статинів, що також може бути пов'язане з додатковим зниженням рівня ТГ у крові. [34,111]

При вивченні впливу різних схем ГЛТ у хворих на ГІМ на динаміку ХС ЛПВЩ було відмічено, що в усіх групах він зменшувався на 90-у добу спостереження, але найменше зниження на рівні 4 % спостерігалось лише в IV групі та достовірно відрізнялося від II групи, де відсоток зменшення був на рівні 21 % ($p=0,031$). У I і III групах ХС ЛПВЩ знизився на 16 %, але достовірної різниці з іншими групами отримано не було (рис. 4.5). [202,203,205]

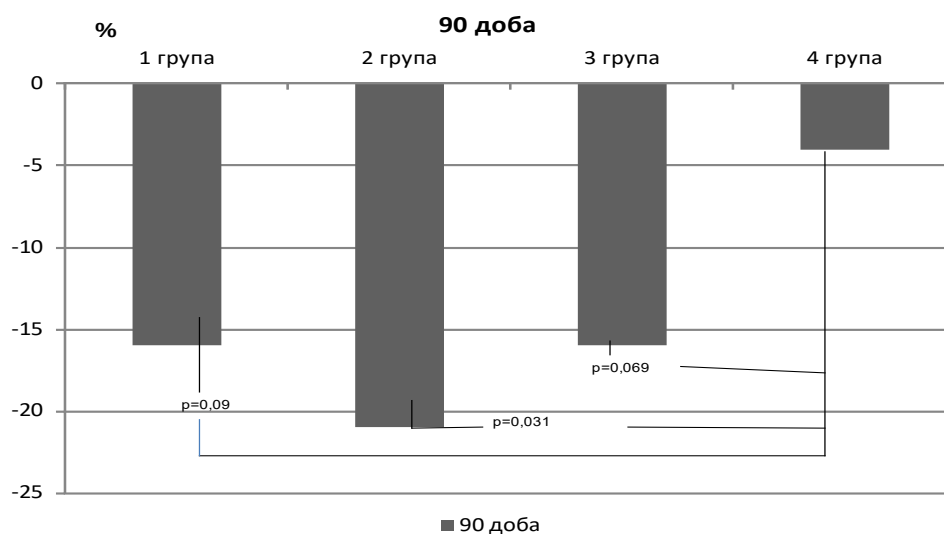


Рис. 4.5. Зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності на тлі лікування впродовж 90 діб спостереження.

У даному розділі були отримані наступні висновки:

1. фіксована комбінація аторвастатину й езетимібу надає більш виражений ХСЗ ефект порівняно з монотерапією;
2. препарат може бути використаний у пацієнтів з дуже високим серцево-

судинним ризиком у випадках неефективності або неможливості призначення максимальної дози статинів. На 90-у добу спостереження досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ в III і IV групах (високоінтенсивна ХСЗ терапія) було достовірно вище, ніж у хворих I та II груп (середньоінтенсивна ХСЗ терапія). Цільовий рівень ХС ЛПНЩ отримали 61 % пацієнтів III групи, які приймали активну ГЛТ з 80 мг аторвастатину, та 72 % хворих, які вживали 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу ($p < 0,05$). Об'єднавши показники зменшення ХС ЛПНЩ нижче цільового рівня або менше 50 %, відзначили більш виражений гіполіпідемічний ефект у пацієнтів IV групи порівняно з особами I та II;

3. гіполіпідемічна ефективність низькодозової комбінації 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу порівняна з прийомом 40 мг аторвастатину, а також співставна з результатами раніше проведених досліджень, в яких застосування 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу супроводжувалося зниженням рівня ХС ЛПНП на 25-40 %; [27,165]
4. більш інтенсивне зменшення ХС ЛПНЩ відбувалося в 61 % пацієнтів групи з застосуванням 80 мг аторвастатину, 72 % – 40 мг аторвастатину в комбінації з 10 мг езетимібу, що співпадає з результатами, які були отримані в дослідженні EXPLORER, в якому розувастатин приймали в дозі 40 мг, що знижував рівень ЛПНЩ на 57,1 %, а в комбінації з 10 мг езетимібу ефект вдалося підвищити до 69,8 %; [197]
5. неочікувано в усіх групах було зареєстроване зниження рівня ХС ЛПНЩ в межах 4-21 %, що вимагає подальшого вивчення. Отже, низькодозова комбінація 10 мг езетимібу та 10 мг статину як мінімум настільки ж ефективна, як 40 мг аторвастатину, але недостатня для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. А комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу показала високий рівень отримання цільового значення ліпідів, а в деяких категоріях пацієнтів навіть

перевершила монотерапію аторвастатином у дозі 80 мг за впливом на зниження ліпідного спектра при мінімальній дії на рівень ХС ЛПВЩ.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркин ОИ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012;(4):111-6.
2. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ ЗМІН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Дослідження R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki, [129] результати якого були опубліковані в 1980 р. в журналі “Nature”, вперше продемонструвало роль ендотелію в регуляції судинного тонуусу у відповідь на стимуляцію ацетилхоліном. Сьогодні відомо, що ендотелій відіграє важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу. Завдяки синтезу ендотелій-залежних факторів констрикції та релаксації відбувається контроль тонуусу судинної стінки, тромбоутворення, клітинної проліферації й атерогенезу. [130,131] Незахищене положення ендотелію, що як одноклітинний внутрішній шар покриває зсередини стінки судин, робить його чутливим до дії багатьох факторів навколишнього середовища, що є факторами ризику серцево-судинних захворювань. Вже досить добре вивчені особливості порушень вазорегуляторної функції ендотелію в пацієнтів з АГ, гіперхолестеринемією, палінням, ЦД. [131-133] Ендотеліальна дисфункція – це перша ланка в патофізіології кардіоренального континууму, в основі якого знаходиться прогресуюче ураження судин, що підсилюється дією факторів ризику, призводить до розвитку ниркової недостатності та загострення серцево-судинних захворювань. [134] Результати проспективних досліджень також свідчать, що ендотеліальна дисфункція є фактором ризику смерті від серцево-судинних причин. [135-137] Проте ця проблема у хворих на ГКС вивчена недостатньо. Лишаються відкритими питання щодо її ролі в розвитку та прогресуванні захворювання, оптимальних методів вивчення, впливу на перебіг захворювання та можливостей корекції.

Дисфункція ендотелію насамперед пов'язана з дефіцитом синтезу NO – найважливішого фактора-регулятора судинного тонуусу та чинника, від якого залежать структурні зміни судинної стінки. Ендотелій, що нормально функціонує, безперервно виробляє NO. Це необхідно для підтримання

нормального базального тонуусу судин. [130,131] Водночас NO має ангіопротективні властивості, пригнічує проліферацію гладкої мускулатури судин і моноцитів, попереджає патологічну перебудову судинної стінки (ремоделювання), прогресування атеросклерозу. NO також має антиоксидантну дію, придушує агрегацію й адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію та міграцію моноцитів, є модулятором активності симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. [130,131,134,138]

Вперше порушення функції ендотелію в атеросклеротично змінених артеріях у відповідь на внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну виявили Ганц, Сельвіні та співавт. в 1986 р. [144] Ці дослідження стали основою нового розуміння атеросклерозу, який до цього розглядався як суто органічне захворювання. Вперше була приділена увага функціональним проявам атеросклерозу, як-от парадоксальна вазоконстрикція на введення вазодилатуючої рідини, в основі якої лежить порушення функціонування ендотелію. Пізніше були розроблені нові менш інвазивні методики для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції, в яких як сурогатний маркер функціонального стану ендотелію найчастіше використовувалася оцінка функції артерій плеча та передпліччя. [140-142] На сьогодні розроблено досить багато методів оцінки функції ендотелію. Кожен з них має свої недоліки та переваги, втім, в їх основу покладений єдиний принцип: здорові артерії (коронарні чи плечові) відповідають на реактивну гіперемію (потік-залежна вазодилатація) чи інтраартеріальне введення ендотелій-залежних вазодилатуючих речовин (ацетилхолін, брадикінін або серотонін) розширенням, що обумовлено вивільненням окису азоту та/або інших вазодилатуючих речовин з ендотеліальних клітин. [143]

В умовах патології подібна ендотелій-залежна вазодилатація знижена або взагалі відсутня. Проте реакція на різні судинні проби обумовлена не тільки функціональним статусом артерій у місці вимірювання, але й станом артерій резистивного типу на рівні мікроциркуляції. [143]

Останнім часом проба з потік-залежною вазодилатацією (ППЗВ) плечової артерії завдяки своїй неінвазивності стала однією з найбільш уживаних методик для визначення ендотеліальної функції. Її позитивними характеристиками також є значна передбачувальна цінність, легкість використання в динаміці, відносно низька вартість і відсутність додаткового ризику для пацієнта. Серед основних недоліків проби можна виділити необхідність ретельної підготовки пацієнта та залежність від оператора. [144-146] ППЗВ визначає здатність артерій відповідати вивільненням ендотеліального NO при реактивній гіперемії (потік-залежне вивільнення) після 5-хвилинної оклюзії плечової артерії манжетою для вимірювання артеріального тиску. Ця проба вперше була використана *in vivo* D.S. Celermajer і співавт. [141] Пізніше було показано, що зміни діаметра плечової артерії при її проведенні переважно реалізуються за рахунок NO-залежних механізмів, хоча також можуть брати участь інші вазодилатуючі механізми. [147-150]

Визначення реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ проводилося в 1-у та 10-у доби госпітального періоду, а також на 90-у добу від початку захворювання. У 1-у добу проба здійснювалася в середньому через $(13,8 \pm 1,5)$ год від розвитку перших симптомів ГІМ (приблизно впродовж 10 год від госпіталізації в стаціонар). Обов'язковими умовами проведення ППЗВ в 1-у добу були: клінічно стабільний стан пацієнта, відсутність болів ангінозного характеру протягом більш ніж 2-х год, відсутність ознак вираженої ГСН (набряк легень чи кардіогенний шок) і можливість припинення внутрішньовенної інфузії нітропрепаратів (за умови проведення) більше ніж за 2 год до дослідження. Усі хворі, які були включені в дослідження, не їли, не вживали напої, що містили алкоголь, кофеїн або поліфеноли, не палили впродовж мінімум 6 год, мінімум 24 год до дослідження не приймали пероральні нітропрепарати, крім 1-ї доби. Деяким обмеженням методу можна вважати неможливість звузити застосування вазоактивних препаратів, що входять до стандартів лікування ГІМ, в

досліджуваних пацієнтів.

За результатами дослідження у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST на електрокардіограмі було виявлене суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ протягом 1-ї доби захворювання в усіх групах з наступним збільшенням цього показника в динаміці спостереження [204,203,212,207]. На 10-у та 90-у доби спостереження показники достовірно не відрізнялися між групами (табл. 5.1). Покращення стану ендотелію пов'язане з тим, що пацієнти приймали як ХСЗ терапію, так й інгібітори АПФ. [151,204]

Таблиця 5.1

Результати проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих на гострий інфаркт міокарда протягом госпітального та позагоспітального періодів

($M \pm m$)

Групи	1-а доба, %	10-а доба, %	90-а доба, %
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	6,7 $\pm$ 1,4	8,4 $\pm$ 1,9*	9,7 $\pm$ 1,8*
II (40 мг аторвастатину)	6,8 $\pm$ 1,4	9,1 $\pm$ 1,8*	9,1 $\pm$ 1,8*
III (80 мг аторвастатину)	6,6 $\pm$ 1,5	8,5 $\pm$ 1,7*	8,8 $\pm$ 2,1*
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	7,07 $\pm$ 1,6	9,4 $\pm$ 2,1*	8,7 $\pm$ 2,1*
p	нд	нд	нд

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю добою ГІМ; нд – недостовірно.

У динаміці госпітального періоду в I групі пацієнтів, які приймали 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу, було відмічене суттєве зменшення приросту ППЗВ на 39 % на 10-у добу захворювання (більш ніж на 20 % від початкового). У роботі з вивченням ППЗВ у хворих на ІХС було показано, що медіана приросту ППЗВ має прогностичне значення, тому приріст на 20 %, а також погіршення на 20 % було прийняті і в цьому дослідженні. [26] Покращення приросту ППЗВ (збільшення більш ніж на 20 % від початкового рівня) спостерігалось в 35 % випадків, відсутність змін (приріст ППЗВ в межах ± 20 % від початкового) – 25 %. При спостереженні в

постгоспітальному періоді на 90-у добу зниження приросту ППЗВ було виявлене в 38 % випадків, покращення – 48 %, без змін – 14 % (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих на гострий інфаркт міокарда протягом госпітального та позагоспітального періодів

Динаміка ППЗВ	І група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)		II група (40 мг аторвастати ну)		III група (80 мг аторвастати ну)		IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)		р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
10-а доба									
-20 %	10	39	9	45	8	25	12	31	нд
-20 % – +20 %	7	26	1	5	5	16	7	18	р _{1- 2} <0,05
+20 %	9	35	10	50	18	59	19	51	р _{1- 3} <0,05
90-а доба									
-20 %	8	38	5	38	9	32	14	38	нд
-20 % – +20 %	3	14	2	16	4	14	4	12	нд
+20 %	10	48	7	50	15	54	18	50	нд

Примітка. нд – недостовірно.

При дослідженні приросту ППЗВ в госпітальному періоді в 45 % пацієнтів II групи (40 мг аторвастатину) спостерігалось його зменшення, 50 % – покращення, 5 % – відсутність змін. При вивченні на 90-у добу поліпшення було відмічене в 50 % осіб, погіршення – 38 %, неприсутність динаміки – 16 %. У III групі (80 мг аторвастатину) при проведенні ППЗВ в госпітальному періоді в 59 % випадків спостерігалось покращення приросту діаметра плечової артерії, 25 % – погіршення, 16 % – відсутність змін. У

ранньому постгоспітальному періоді поліпшення відмічалось в 54 % осіб, погіршення – 32 %, без змін – 14 %.

У IV групі (40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу) в госпітальному періоді в 51 % пацієнтів спостерігалось покращення приросту ППЗВ, 31 % – погіршення, 18 % – відсутність динаміки. У позагоспітальному періоді на 90-у добу поліпшення проби відмічалось в 50 % випадків, погіршення – 38 %, без змін – 12 %. Достовірних відмінностей між групами в госпітальному періоді на 10-у та 90-у доби не спостерігалось.

Отже, можна сказати, що покращення функції ендотелію на 10-у та 90-у доби відбувалось не в усіх пацієнтів, але достовірних відмінностей між групами виявлено не було.

При об'єднанні I та II груп (середньоінтенсивна ГЛТ) та порівнянні з поєднаними III та IV групами (високоінтенсивна ГЛТ) було встановлено, що в госпітальному періоді покращення приросту ППЗВ спостерігалось в 41 % випадків у групі з середньоінтенсивною ГЛТ, 53 % – високоінтенсивною, погіршення відбувалось в 41 % пацієнтів об'єднаної групи середньоінтенсивної ГЛТ, 29 % – високоінтенсивної. Відсутність динаміки приросту проби ППЗВ відмічалась у 18 % випадків у групі з середньоінтенсивною ГЛТ, 22 % – високоінтенсивною, достовірних розбіжностей не спостерігалось. У постгоспітальному періоді на 90-у добу відмічалось покращення проби ППЗВ в 60 % пацієнтів групи середньоінтенсивної ГЛТ, 52 % – високоінтенсивної, погіршення спостерігалось в 20 % випадків у групі з середньоінтенсивною ГЛТ, 35 % – високоінтенсивною. Відсутність змін реєструвалася в 20 % пацієнтів групи середньоінтенсивної ГЛТ, 12 % – високоінтенсивної. Достовірних розбіжностей між групами з різною інтенсивністю ГЛТ в госпітальному та постгоспітальному періодах спостереження не відмічали (табл. 5.3).

Результати проби з ППЗВ у хворих на гострий інфаркт міокарда в динаміці госпітального та позагоспітального періодів спостереження

ППЗВ	10-а доба I+II групи		10-а доба III+IV групи		p	90-а доба I+II групи		90-а доба III+IV групи		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
-20 %	19	41	20	29	нд	7	20	23	35	нд
-20 % – +20 %	8	18	15	22	нд	7	20	8	12	нд
+20 %	19	41	37	53	нд	21	60	33	52	нд

Примітка. нд – недостовірно.

При вивченні приросту ППЗВ на різних етапах дослідження в кожній групі було виявлене його достовірне покращення в динаміці на 10-у та 90-у доби, але достовірної різниці між групами встановлено не було. При дослідженні динаміки приросту достовірних відмінностей між групами також не виявлено. При порівнянні динаміки проби в об'єднаних I і II групах з III та IV достовірної різниці також не отримано. Надалі аналізувалася динаміка приросту ППЗВ в пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ. При надходженні знижений приріст ППЗВ був виявлений і в групі осіб, які отримали цільовий рівень ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л на 90-у добу, і в групі з ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л ($(6,5 \pm 1,1)$ проти $(6,8 \pm 1,2)$; $p > 0,1$). Проте в пацієнтів, які досягли цільового значення ХС ЛПНЩ на 90-у добу, відмічався достовірно більший приріст ППЗВ в ранньому госпітальному та постгоспітальному періодах. На 10-у добу спостереження достовірно більший приріст реєструвався в осіб, які отримали ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л на 90-у добу ($(9,16 \pm 1,6)$ проти $(7,9 \pm 1,4)$; $p < 0,05$). Достовірна різниця між групами зберігалася й на 90-у добу: середній приріст ППЗВ у пацієнтів, які досягли ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л, складав $(10,6 \pm 1,7)$ порівняно з $(9,2 \pm 1,5)$ у групі осіб, які не отримали цільових значень ХС ЛПНЩ на 90-у добу ($p < 0,05$) (табл. 5.4). У пацієнтів, які не досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ,

реєструвалося збільшення показника ППЗВ на 16,2 % на 10-у добу спостереження, 35,3 % – 90-у. У хворих з рівнем ХС ЛПНЩ нижче рекомендованих значень приріст ППЗВ на 10-у добу покращився на 40,9 % і був достовірно вище за показник пацієнтів, які не отримали рекомендовані значення ХС ЛПНЩ ($p<0,05$). На 90-у добу спостереження приріст ППЗВ у хворих, які досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ, покращився на 63,1 % і був достовірно вище, ніж у пацієнтів, які їх не отримали ($p<0,05$). [207]

У пацієнтів I групи середній рівень ХС ЛПНЩ не досягав рекомендованих значень ($\leq 1,8$ ммоль/л) на 10-у та 90-у доби. У II групі середній рівень ХС ЛПНЩ знижувався інтенсивніше, але, як і в I, рекомендовані значення отримані не були. У пацієнтів III групи спостерігалось достовірне зменшення середнього рівня ХС ЛПНЩ на 10-у та 90-у доби, його зниження досягало значень, нижче рекомендованих. До 90-ї доби відмічалось зменшення середнього рівня ХС ЛПНЩ до $(1,75\pm 0,11)$ ммоль/л. У IV групі на 10-у добу спостерігалось достовірне зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ, а до 90-ї він складав 1,55 ммоль/л. Середній рівень ХС ЛПНЩ менше цільового значення був досягнутий тільки в III і IV групах (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($M\pm m$)

Група	ХС ЛПНЩ				
	1-а доба	10-а доба		90-а доба	
		$M\pm m$	%	$M\pm m$	%
I група	$4,14\pm 0,27$	$2,85\pm 0,25^*$	31,2	$2,24\pm 0,23^*$	45,9
II група	$4,07\pm 0,28$	$2,8\pm 0,24^*$	31,2	$2,12\pm 0,17^*$	47,9
III група	$3,76\pm 0,21$	$2,08\pm 0,16^*$	44,7	$1,75\pm 0,11^*$	53,5
IV група	$3,95\pm 0,16$	$2,09\pm 0,14^*$	47,1	$1,55\pm 0,09^*$	60,8
p	нд	<0,05		<0,05	

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

Отримані результати свідчать про те, що низька доза аторвастатину (10 мг) у поєднанні з 10 мг езетимібу (I група) протягом 90 діб спостереження після перенесеного ГІМ має таку саму гіполіпідемічну дію, як і 40 мг аторвастатину (II група). Це спостереження важливе при призначенні статинів у пацієнтів з поганою попередньою толерантністю до них або в осіб з хронічним гепатитом в анамнезі. Проте слід відмітити, що отримання цільового рівня ХС ЛПНЩ на 90-у добу спостереження в цих групах сягало менше 40 %. Призначення більш агресивної ХСЗ терапії з використанням 80 мг аторвастатину (III група) та 40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу (IV група) також викликало більший гіполіпідемічний ефект, співставний у пацієнтів обох груп у динаміці спостереження.

Відсоток осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на 90-у добу, в IV групі був достовірно вищим (72 %) порівняно з I (40 %; $p < 0,05$) і II (25 %; $p < 0,05$). Достовірних відмінностей між III та IV групами не було. Кількість пацієнтів III групи, які досягли цільового значення ХС ЛПНЩ (61 %), достовірно відрізнялася від II (25 %; $p < 0,01$) і мала тенденцію з I (40 %; $p < 0,1$). I та II групи не різнилися між собою за відсотком осіб, які отримали цільові значення ХС ЛПНЩ на 90-у добу (рис. 5.1).

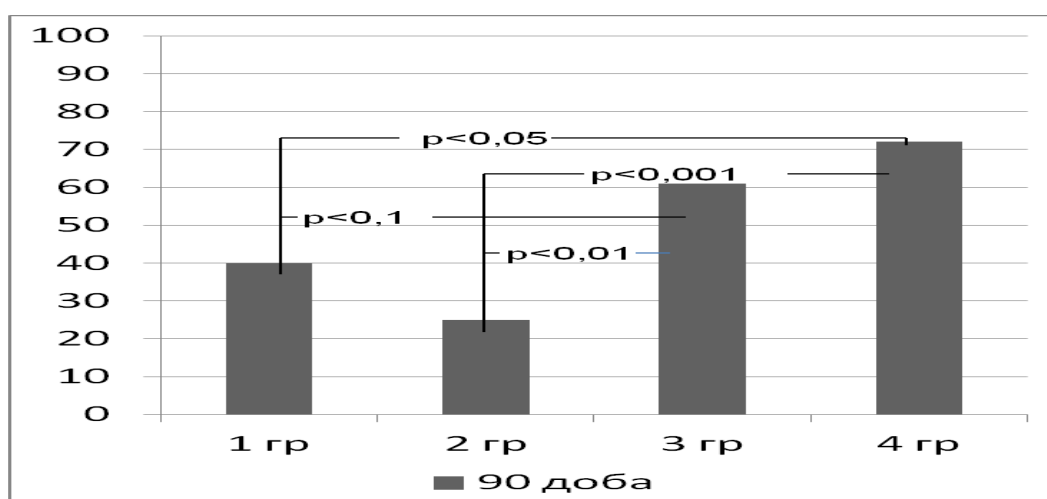


Рис. 5.1. Відсоток пацієнтів, які досягли цільових рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 90-у добу.

Приріст ППЗВ у хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л на 90-у добу, достовірно відрізнявся від осіб, які не досягли цільових значень. Приріст ППЗВ на 10-у та 90-у доби в пацієнтів з ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л або зниженням ХС ЛПНЩ ≥ 50 % від початкового на 90-у добу не відрізнявся від осіб з ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л без вказаного зменшення (табл. 5.5). Можна припустити, що для покращення приросту ППЗВ недостатньо зниження ХС ЛПНЩ на 50 % і більше, а необхідно досягнути цільових значень ХС ЛПНЩ.

Таблиця 5.5

Результати приросту проби з потік-залежною вазодилатацією ($M \pm m$) у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST в динаміці протягом госпітального та позагоспітального періодів

ХС ЛПНЩ на 90-у добу	1-а доба, %	10-а доба, %	90-а доба, %
ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л без зниження ХС ЛПНЩ на ≥ 50 % від початкового	$6,9 \pm 1,2$	$9,1 \pm 2,1$	$9,7 \pm 2,2$
Зниження ХС ЛПНЩ ≥ 50 % від початкового в пацієнтів з ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л	$6,8 \pm 1,0$	$8,2 \pm 1,7^*$	$8,6 \pm 1,9^*$
ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л або зниження ХС ЛПНЩ ≥ 50 % від початкового	$6,1 \pm 1,1$	$9,0 \pm 1,8$	$9,5 \pm 2,3$
ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л	$6,5 \pm 1,1$	$9,16 \pm 1,6^*$	$10,6 \pm 1,7^*$
p	нд	$< 0,05^*$	$< 0,05^*$

Примітка. нд – недостовірно.

Вивчаючи результати змін приросту ППЗВ у пацієнтів з цільовим рівнем холестерину ЛПНЩ на 90 добу спостерігалось поліпшення функції ендотелію у всіх групах незалежно від інтенсивності зниження ліпідів терапії або комбінації статинів з езетимібом в динаміці спостереження. Позитивні зміни приросту ППЗВ протягом періоду спостереження були отримані тільки

у пацієнтів, які досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ на 90 добу спостереження.

Для подальшого аналізу всі хворі були поділені на 2 групи залежно від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ. Як граничний критерій використовували закруглене значення медіани — 5 % (медіана — 5,47 %). І групу становили хворі зі значеннями приросту діаметра плечової артерії < 5 %, ІІ групу — хворі із приростом < 5 %. Серед пацієнтів ІІ групи була також виділена підгрупа ІІА (24 пацієнти) із парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст ≤ 0). Основні клініко-анамнестичні характеристики хворих та характеристики ГІМ суттєво між групами не відрізнялися.

Таблиця 5.6

Стан міокардіальної перфузії після первинної ПТКА у хворих виділених груп

Показники	I	II	IIA	P	
	%	%	%	I група проти II групи	I група проти II A групи
MBG 0	0	0	0	-	-
MBG 1	2,3	9,5	17,65	0,099	0,032
MBG 2	13,9	23,8	23,53	0,250	0,37
MBG 3	83,4	66,7	58,82	0,047	0,038

Зворотний аналіз виявив, що хворі з оцінкою мікроциркуляторної перфузії MBG 3 мали значно кращі результати ППЗВ, ніж хворі із синдромом уповільненого чи невідновленого мікроциркуляторного кровотоку. Так, приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ становив $7,15 \pm 1,00$ % у хворих із MBG 3; $4,00 \pm 0,68$ % — у хворих із MBG 2 ($p = 0,092$ порівняно з MBG 3) та $1,31 \pm 2,68$ % — у хворих із MBG 1 ($p = 0,130$ порівняно з MBG 3). Відсутність статистичної вірогідності можна пояснити малою кількістю хворих із MBG 0–2 та варіабельністю результатів проби. Втім, якщо об'єднати хворих з уповільненим та невідновленим кровоотоком, то результати набувають вірогідності ($7,15 \pm 1,00$ % при MBG 3 проти $3,36 \pm$

0,96 % при MBG 1–2, $p = 0,039$) (табл. 5.6).[203]

Можна зробити висновки, що для покращення приросту ППЗВ у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST необхідно знижувати ХС ЛПНЩ до цільових рівнів $\leq 1,8$ ммоль/л вже в ранні терміни після захворювання. Також пацієнти з гіперхолестеринемією в анамнезі мають більший приріст ППЗВ на тлі прийому ХСЗ терапії на 90-у добу. Враховуючи, що основним ефектом статинів є позитивний вплив на ліпідний спектр, достовірно відомо, що зниження рівня ХС ЛПНЩ покращує функцію ендотелію. [152,153] Досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ на 90-у добу прискорює стабілізацію функції ендотелію, хоча в клінічні дослідження ендотеліальний ефект виявляється через 16 тижнів від початку лікування. [18]. Olijhoek et al. виявили, що у категорії пацієнтів, які приймали комбінацію езетиміб 10 та симвастатину 10 мг краще, ніж симвастатин в дозі 80 мг, запобігає розвиток дисфункції ендотелію у відповідь на ліпідне навантаження. У той же час в 2 дослідженнях у хворих з серцевою недостатністю тільки монотерапія статинами супроводжувалася додатковим поліпшенням функції ендотелію, а комбінована терапія не вивчалася. При стабільній ІХС за впливом на функцію ендотелію комбінована гіполіпідемічна терапія була співставима з монотерапією статинами у високих дозах, хоча між результатами різних досліджень не було відмінностей. Ці відмінності можуть бути обумовлені як методологією проведення досліджень, так і використанням різних статинів в комбінації з езетимібом. У липні 2012 року були опубліковані результати метааналізу всіх рандомізованих досліджень, присвячених ввченню впливу низькодозової комбінації статинів та езетиміба в порівнянні з монотерапією статинами на функцію ендотелію (проба з реактивною гіперемією). У базах даних MEDLINE і EMBASE обраними критеріями відповідали 6 досліджень, в які було включено 213 пацієнтів. Чи не було виявлено будь-яких істотних відмінностей між двома режимами гіполіпідемічної терапії за ступенем поліпшення ендотеліальної функції (0,22%; 95% CI 0,85-1,29%, $p = 0,68$).

Таким чином, монотерапія езетіміба менш ефективна, а низькодозового комбінація езетіміба і статинів як мінімум настільки ж ефективна, а у деяких категорій пацієнтів навіть перевершує монотерапію статинами за впливом на функцію ендотелію.

У нашому дослідженні комбінація аторвастатина в дозі 10 мг в комбінації з езетімібом 10 мг приводила до однакових поліпшень функції ендотелію через 90 днів лікування по відношенню з терапією аторвастатином аторвастатином 40 мг, та не сутєво відрізнялась від високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії. До сих пір невідомо, чи пов'язано вплив езетіміба на ендотелій тільки з його гіполіпідеміної дією чи ні. Важко припустити пряму дію препарату на ендотелій, так як тільки дуже невелика його частина всмоктується і потрапляє в системний кровотік. В той же час механізми, що лежать в основі реалізації цього ефекту, можуть бути пов'язані з впливом комбінації езетіміба і статину на метаболізм ендотеліальної NO синтази (Ключового фактора в реалізації функції ендотелія), функцію ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), кількість і активність ендотеліальних клітин-попередниць, вираженість системного запалення і / або оксидативного стресу. В дослідженнях у хворих з нирковою дисфункцією і дисліпідемією прийом езетіміба значно зменшив рівень асиметричного діметіларгініна (Ендогенний інгібітор NO-синтетази), причому цей ефект прямо не залежав від зниження ХС. У той же час більшість досліджень сходяться на думці, що вплив езетіміба на активність eNOS незначне і опосередковується його гіполіпідемічними властивостями. На відміну від статинів монотерапія езетіміба не підвищує кількість ендотеліальних клітин попередників, в той же час нізкодозова комбінація статини і езетіміба призводить до збільшення їх кількості в периферичному кровотоці в тій же мірі, що і високі дози статинів. Цілий ряд експериментальних і клінічних досліджень свідчить про додаткову антиоксидантну властивість езетіміба і його комбінації зі статинами, що може пояснити його вплив на функцію ендотелію. Безумовну роль в зменшенні ендотеліальної дисфункції грає і знайдений у комбінації

статини і езетіміба протізапальний ефект.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Пархоменко АН, Іркін ОІ, Лутай ЯМ, Степура АА, Кушнір СП, Белый ДА. Ендотеліальна дисфункція у больних с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Медицина неотлож. состояний. 2016;(1):131-6.
2. Пархоменко АН, Іркін ОІ, Лутай ЯМ, Степура АА, Белый ДА. Ендотеліальна дисфункція у больних 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.
3. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Biliy 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.
4. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін 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.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА СТАНУ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ НА ТКАНИНОМУ РІВНІ ТА ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ ПЕРКУТАННА ТРАНСЛЮМІНАЛЬНА КОРОНАРНА АНГІОПЛАСТИКА, НА ТЛІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

ІМ є доволі частим і прогностично несприятливим проявом ІХС. [180,181] Одним з ускладнень ІМ є патологічне РЛШ, що виникає у відповідь на пошкодження міокарда. [182] Попередні дослідження визначили патологічне РЛШ як потужний індикатор подальшого розвитку СН та несприятливих серцево-судинних подій, зокрема ССС, після ІМ. [183,184] Тому розвиток патологічного РЛШ зазвичай використовують в якості сурогатної кінцевої точки в клінічних дослідженнях. [185-188] Проте значення дуже раннього (перші години ІМ) застосування різних режимів ГЛТ для попередження розвитку післяінфарктного РЛШ вивчене недостатньо.

На сьогодні немає єдиної точки зору щодо того, коли треба прописувати статини хворому на ГІМ. У всіх багатоцентрих дослідженнях, присвячених цьому питанню, призначення статинів пацієнтам з ГІМ починали з 3-7-ї доби від розвитку захворювання (MIRACLE, PROVE IT, IMPROVE IT, A to Z). Дані щодо ефективності більш раннього (протягом перших 24 год) прописування статинів хворим на ГІМ були отримані за результатами реєстрів, але донедавна не були підтверджені в дослідженнях. Навіть в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів призначення статинів було рекомендовано проводити якомога раніше, але в наведеній схемі лікування статини були рекомендовані після здійснення реперфузійної терапії. Підґрунтям можливого ефекту статинів та інших гіполіпідемічних препаратів для попередження РЛШ при ранньому застосуванні (до

реперфузії) у хворих на ІМ слугує наявність додаткових, так званих плейотропних, ефектів цих препаратів. Водночас найбільше значення мають додаткові протизапальні, антитромботичні, антипроліферативні ефекти та нормалізація функції ендотелію. Дуже перспективною щодо попередження патологічного РЛШ після ГІМ виглядає можливість запобігання розвитку синдрому невідновленого кровотоку (no-reflow) та реперфузійному пошкодженню міокарда при ранньому призначенні статинів до проведення первинної ангіопластики при ГІМ. Повноцінне відновлення тканинного кровотоку після успішної реваскуляризації епікардіальної інфаркт-обумовлюючої артерії на сьогодні вважається одним з найбільш перспективних напрямів для покращення результатів лікування при ГІМ. Нині патофізіологія феномена “no-reflow” залишається недостатньо вивченою. В якості можливих причин його розвитку розглядають емболізацію мікроциркуляторного русла ішемізованого міокарда фрагментами зруйнованої бляшки та тромбу з подальшою місцевою активацією коагуляційного каскаду крові та прозапальних факторів у присутності підвищеного рівня ліпопротеїдів, набряком клітин ендотелію судин у зоні реперфузії. [193] У багатоцентровому рандомізованому дослідженні RESIST-ACS вивчали ефекти навантажувальної дози аторвастатину перед черезшкірним коронарним втручанням у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST. Було показано, що призначення аторвастатину в дозах 80 мг за 12-24 год та 40 мг за 2 год до виконання черезшкірного коронарного втручання попереджало розвиток мікроваскулярної дисфункції та запобігало розвиненню вторинного пошкодження міокарда. [194] SECURE PCI, результати якого були опубліковані в березні 2018 р., є першим багатоцентровим сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, метою якого була оцінка ефективності та безпечності призначення двох навантажувальних доз аторвастатину (80 мг) до та через 24 год після ПТКА хворим на ГКС, яким планувалося проведення реваскуляризації міокарда. З 2-ї доби захворювання всі

пацієнти отримували підтримуючу терапію аторвастатином у дозі 40 мг/добу. Хоча в загальній групі хворих перипроцедурне призначення аторвастатину не попереджало розвиток подій первинної кінцевої точки (смерть від усіх причин, ІМ, інсульт, незапланована коронарна реваскуляризація протягом 30 діб спостереження), в осіб, яким була проведена реваскуляризація, відмінності набули достовірності на користь раннього призначення аторвастатину. Найбільшу ефективність перипроцедурне призначення аторвастатину продемонструвало у хворих з елевацією сегмента ST, яким була виконана первинна ПТКА. У цій групі дві додаткові дози аторвастатину (80 мг) призводили до зменшення подій первинної кінцевої точки протягом 30 діб спостереження майже вдвічі.

Призначення інтенсивної статинотерапії також має суттєві позитивні ефекти при застосуванні після гострого періоду ІМ. Проте ці ефекти переважно пов'язані з ліпідними механізмами дії препаратів і реалізуються значно повільніше. С.Р. Cannon і співавт. [190] вивчили дані досліджень TNT, IDEAL, A to Z і PROVE-IT. За даними цього метааналізу, що включав 27548 пацієнтів (>100000 пацієнто-років), інтенсивна статинотерапія призводила до зниження вірогідності розвитку коронарної смерті або ІМ на 16 % ($p < 0,00001$), коронарної смерті або будь-якої серцево-судинної події – 16 % ($p < 0,00001$) порівняно з помірними дозами препаратів після перенесеного гострого ІМ. У метааналізі J. Afilalo та співавт. [191] (дослідження TNT, IDEAL, A to Z, PROVE-IT, REVERSAL, P.H. Stone і співавт. (Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study)) було встановлене зменшення випадків госпіталізації з приводу СН на тлі інтенсивної статинотерапії після ГІМ. [189-192]

Результати останніх КРД, в яких порівнювали вплив статинів на виживання хворих на ГКС (з двома стратегіями терапії з і без включення статинів), продемонстрували суттєві переваги раннього й активного лікування статинами цієї категорії пацієнтів. [1] Аналіз “жорстких” кінцевих

точок у хворих на ГКС в крупному реєстрі GRACE показав суттєві відмінності перебігу захворювання залежно від того, чи приймали вони попередньо статини, чи ні. [17] Трансформація ГКС в ІМ з підйомом сегмента ST на ЕКГ була відмічена у 18,4 % пацієнтів, які приймали статини, та 37,6 % осіб, які не отримували ГЛТ; підвищення активності КФК в 2 рази та більше – 24,7 % і 45 % відповідно, розвиток ІМ протягом 24 годин або рецидив ІМ – 6,9 % і 10,1 %.

У КРД CARE та LIPID було показано, що у хворих, які перенесли нестабільну стенокардію або ІМ, зниження рівня холестерину зменшує ризик смерті та судинних ускладнень незалежно від того, чи мали вони вихідне підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності. [12]

Ефективність статинів (80 мг/добу аторвастатину) для профілактики ССУ вивчали у великому КРД MIRACL, в якому взяли участь 3086 пацієнтів з ІХС. [18] Первинна комбінована кінцева точка (сумарна кількість випадків смерті, розвитку нефатального ІМ та повторної госпіталізації внаслідок стенокардії протягом 16 тижнів) була досягнута в 14,8 % випадків у групі аторвастатину, що було достовірно нижче, ніж у групі плацебо (17,4 %; $p < 0,05$). Достовірно менша частота первинної кінцевої точки в групі аторвастатину була отримана за рахунок нижчої частоти повторних госпіталізацій (6,2 % і 8,4 % відповідно). Водночас ризики розвитку смерті й ІМ в обох групах не розрізнялися (10,1 % і 10,9 %).

У нашому дослідженні була проведена оцінка впливу раннього призначення різних режимів ГЛТ в пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, яким проводили стентування, в гострий період захворювання (розвиток *no-reflow*, ускладнення госпітального періоду) та за результатами тривалого спостереження (розвиток патологічного РЛШ).

За даними коронароангіографії достовірних відмінностей між досліджуваними групами хворих щодо характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій відмічено не було. Гемодинамічно значуще ураження 3 або більше коронарних артерій спостерігали приблизно в

кожного четвертого пацієнта (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Характер атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії у хворих виділених груп

Групи	1 судине		2 судине		3 судине	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	10	38	10	38	6	24
II (40 мг аторвастатину)	8	34	10	41	6	25
III (80 мг аторвастатину)	16	38	15	36	11	26
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	17	39	16	37	10	24
p	нд		нд		нд	

Примітка. нд – недостовірно.

Найчастіше після діагностичної ангіографії коронарних судин оклюзія коронарної артерії відповідно до класифікації TIMI 0 переважала над частково або повністю відкритою коронарною артерією TIMI 1-3. 67 % пацієнтів IV групи мали оклюзовану інфарктзалежну артерію, 58 % – III, 61 % – I, 40 % – II. TIMI 3 спостерігалася тільки в 1 хворого IV групи. У II групі в інфарктзалежній артерії відмічалася TIMI 1 (60 %). В інших групах TIMI 1 спостерігалася в меншому відсотку випадків: IV – 22 %, I – 28 %, III – 31 %. Пацієнтів, у яких після коронарографії виявлялася TIMI 2, було по 11 % у I і III групах, 9 % – IV і зовсім не відмічалася в II (табл. 6.2).

**Результати вивчення швидкості кровотоку після реваскуляризації
міокарда в досліджуваних групах**

Групи	TIMI до СТЕНТУВАННЯ								TIMI після СТЕНТУВАННЯ							
	0		1		2		3		0		1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	11	61	5	28	2	11	0	0	0	0	6	33	9	50	3	17
II (40 мг аторвастатину)	6	40	9	60	0	0	0	0	0	0	0	0	11	73	4	27
III (80 мг аторвастатину)	20	58	11	31	4	11	0	0	0	0	7	19	6	18	22	63
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	28	67	9	22	4	9	1	2	0	0	6	14	14	34	22	52

Усім пацієнтам після ангіографії коронарних судин і оцінювання ступеня ураження було виконане стентування коронарної артерії з визначенням швидкості прохідності контрасту за інфарктзалежною артерією й оцінкою мікроциркуляції в зоні ураження. У 50 % осіб I групи кровоток був відновлений на рівні TIMI 2, TIMI 3 й 1 відзначалися в меншому відсотку випадків (17 % і 33 %). У II групі відмічалось достатньо непогане відкриття інфарктзалежної коронарної артерії. TIMI 0 і 1 у цій групі не зустрічалися, а частіше діагностували TIMI 2 (73 %), менше – TIMI 3 (27 %). У III групі після стентування достовірно частіше спостерігали повне відновлення коронарного

кровотоку на рівні TIMI 3 (63 %), рідше – TIMI 1 і 2 (19 % і 18 % відповідно). У IV групі поновлення коронарного кровотоку на рівні TIMI 3 зустрічалося в 52 %, практично в кожного третього пацієнта діагностували TIMI 2 (34 %), TIMI 1 спостерігалася досить рідко (14 %). Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що TIMI не залежить від статинотерапії або додавання до статинів езетимібу й є лише результатом механічного відкриття артерії.

У I групі після реваскуляризації міокарда відзначався практично рівномірний розподіл відсотків відновлення тканинного кровотоку в зоні інфаркту. MBG 0 і 3 зустрічалися в 23 % випадків, MBG 1 і 2 – 27 % (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Тканинний кровоток у досліджуваних групах після первинного
стентування**

Групи	MBG							
	0		1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	4	23	5	27	5	27	4	23
II (40 мг аторвастатину)	5	33	2	14	6	40	2	13
III (80 мг аторвастатину)	4	11	3	10	8	22	20	57
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	4	10	7	16	13	31	18	43

Незважаючи на досить непоганий кровоток, після стентування показники рівня тканинного кровотоку згідно з класифікацією TIMI в II групі були значно скромнішими. Найчастіше його спостерігали на рівні MBG 2 (40 %) і MBG 0 (33 %), значно рідше – MBG 1 і 3 (14 % і 13 % відповідно).

Відновлення гарного кровотоку після реваскуляризації в III групі збігалася

з досить хорошим поновленням тканинного в зоні ураження. Дуже гарний кровообіг (на рівні MBG 3) діагностували в 57 % випадків. У меншій кількості зустрічався MBG 2 (22 %), дуже рідко – MBG 0 і 1 (11 % і 10 % відповідно).

На тлі досить гарного відкриття коронарного кровотоку в IV групі відзначався великий відсоток тканинного на рівні MBG 3 (43 %) та 2 (31 %), MBG 0 і 1 зустрічалися досить рідко (10 % і 16 % відповідно).

При порівнянні адекватності відновлення швидкості кровотоку після стентування було отримано, що в пацієнтів I групи воно було достовірно гіршим, ніж у II, III і IV групах, це може свідчити про вплив більш інтенсивної гіполіпідемічної терапії. ($p < 0,01$) (рис. 6.1).

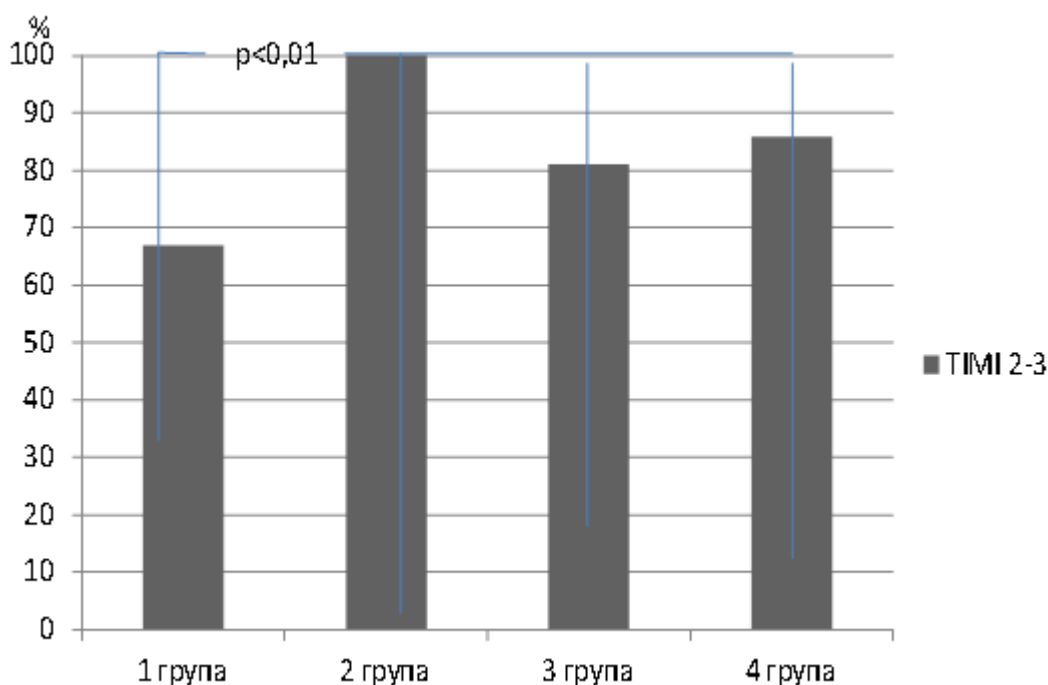


Рис. 6.1. Швидкість кровотоку після стентування в досліджуваних групах.

Складається враження, що ступінь відкриття судини за шкалою TIMI не залежить від дози статину та додавання езетимібу, а є чисто технічною ознакою. Проте при розгляді хворих, які приймали високо- та середньоінтенсивну ГЛТ, спостерігається достовірна відмінність між рівнями TIMI 2 та 3, що найімовірніше зумовлене ступенем епікардіального

кровотоку, на що може вплинути прийом високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії на дореваскуляризаційному етапі лікування. (рис. 6.2). Зменшення запалення міокарду на тканинному рівні може відбуватися під впливом прийому гіполіпідемічної терапії на ранньому госпітальному, а можливо і позагоспітальному періодах. Про що свідчать дослідження проведені вченим Robert M et al, де було показано зменшення рівня ендотеліального eNOS та прозапального ферменту - PI3 кінрази вже всередньому через 5 хвилин після початку введення.

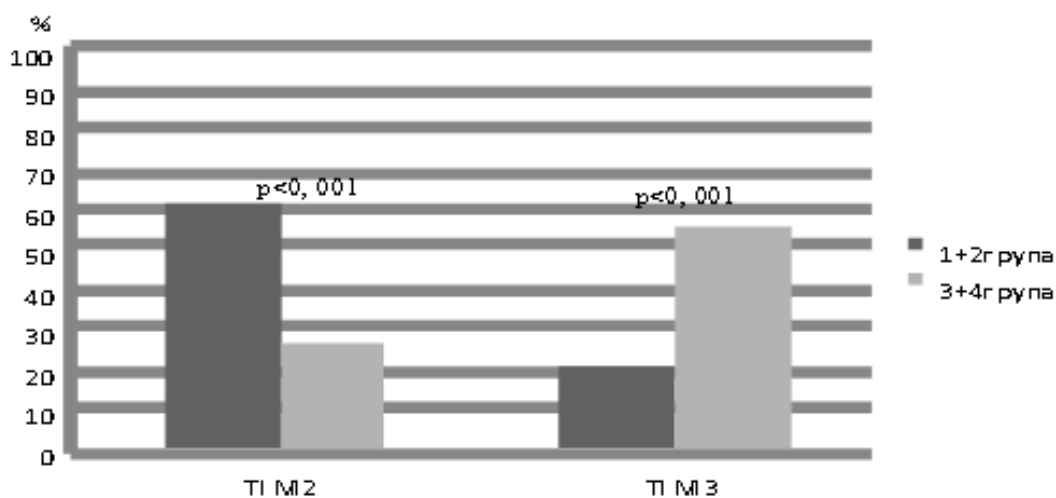


Рис. 6.2. Розподіл пацієнтів з високо- та середньоінтенсивною гіполіпідемічною терапією за параметрами епікардіального кровотоку.

При порівнянні I та II груп (середньоінтенсивна ГЛТ) з III та IV (високоінтенсивна ГЛТ) було визначено, що ТІМІ 2 достовірно частіше зустрічалася у хворих I та II груп ($p < 0,001$), а ТІМІ 3 – III та IV ($p < 0,001$). ТІМІ 0 і ТІМІ 1 спостерігалися в однаковій кількості випадків.

На тканинний кровоток процес зниження холестерину не впливає, оскільки це більш тривале лікування. Ймовіріше отримані результати можливо пояснити додатковими (плейотропними) ефектами статинів та езетимібу. У пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST, яким показане ургентне стентування, призначення на ранніх етапах високоінтенсивної статинотерапії та додавання до 40 мг аторвастатину 10 мг езетимібу не впливають на ТІМІ 1 і 2, але спостерігається покращення

епікардіального кровотоку (TIMI 3-4), що може бути зумовлене кращим тканинним кровотоком за шкалою MBG. Дані про вплив на феномен no-reflow також були отримані в інших дослідженнях з використанням високих доз аторвастатину, але дія комбінації 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу була вивчена недостатньо. [194] Одержаний результат можна пояснити потенціюванням плейотропного ефекту аторвастатину й езетимібу, а саме впливом на покращення функції ендотелію, зниження маркерів запалення, а саме СРБ, а також окислених форм ліпідів. [196-198] Саме ці механізми лежать в основі поліпшення феномена no-reflow і зменшення ризику розвитку дилатації ЛШ. [86]

У пацієнтів III та IV груп (високоінтенсивна ГЛТ) відновлення тканинного кровотоку міокарда після стентування було достовірно кращим, ніж у хворих I та II ($p < 0,001$) (рис. 6.3). [201]

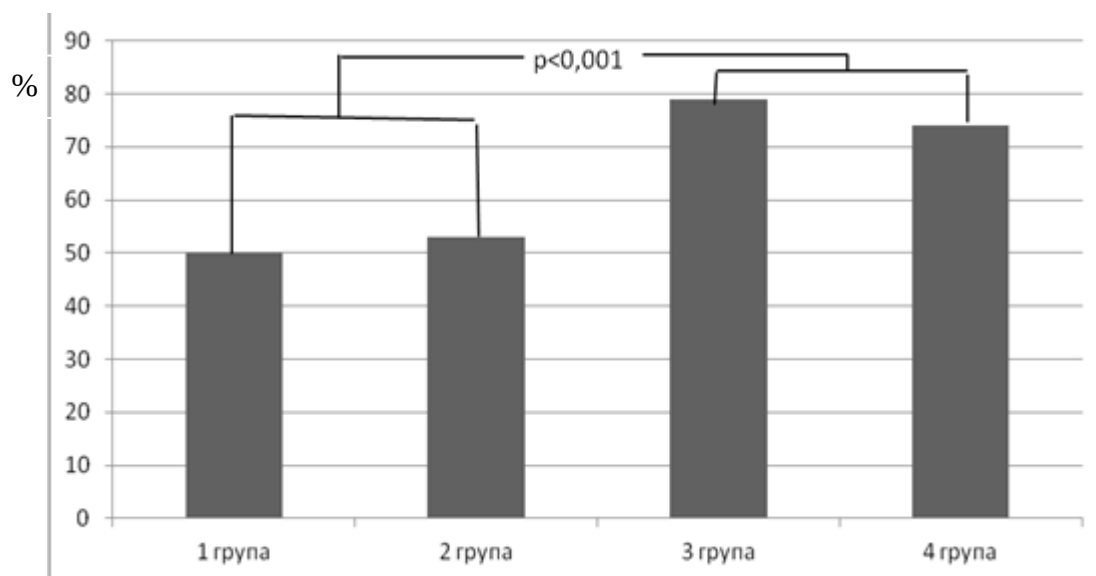


Рис. 6.3. Ступінь тканинного кровотоку при різних режимах гіполіпідемічної терапії.

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

проти 18 % відповідно; $p < 0,01$). У всіх групах пацієнтів незалежно від ступеня перфузії міокарда після реваскуляризації в ранній і пізній періоди захворювання реєструвалася як рання, так і пізня дилатація порожнини ЛШ. У ранньому періоді лікування тенденція до більш вираженої дилатації відзначалася в 63 % осіб з MBG 1. Рання дилатація зустрічалася в 40 % пацієнтів, які після реваскуляризації інфарктзалежної артерії мали MBG 2, 43 % – MBG 3. При обстеженні на 90-у добу було відзначено, що пізня дилатація найчастіше реєструвалася у хворих з MBG 0 (57 % проти 33 % у інших класах; $p < 0,05$) (рис. 6.4, 6.5). [201, 206, 211]

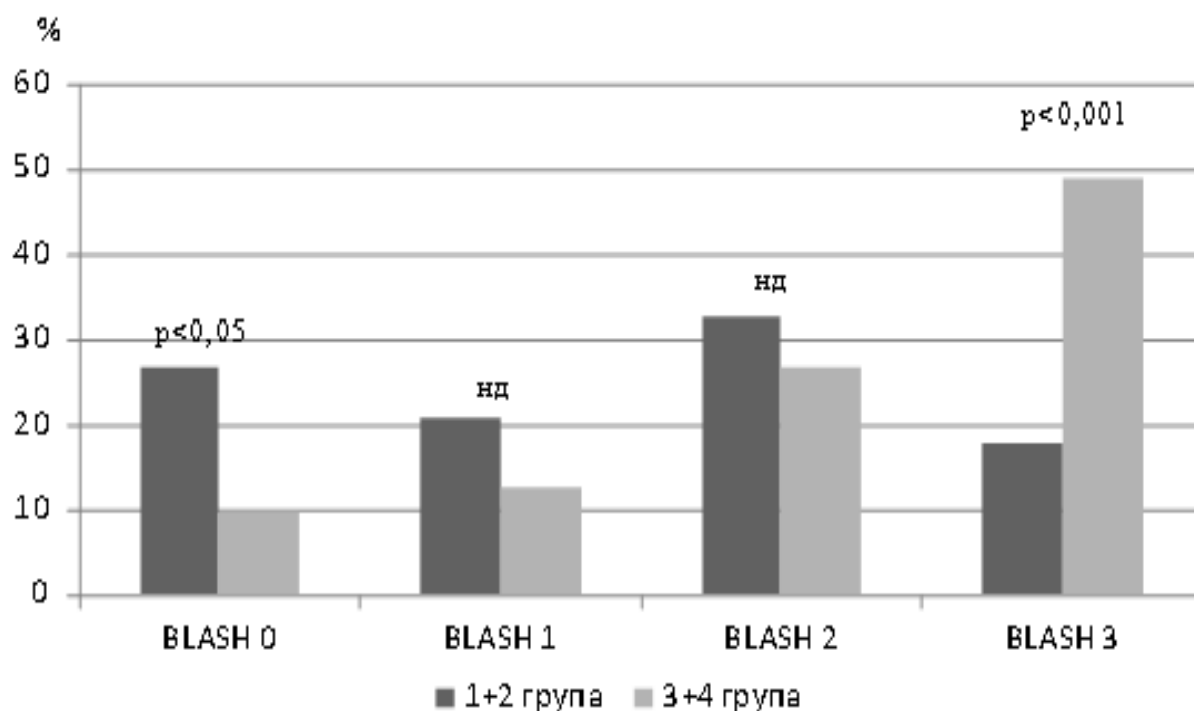


Рис. 6.4. Відновлення тканинного кровотоку при різних режимах гіполіпідемічної терапії.

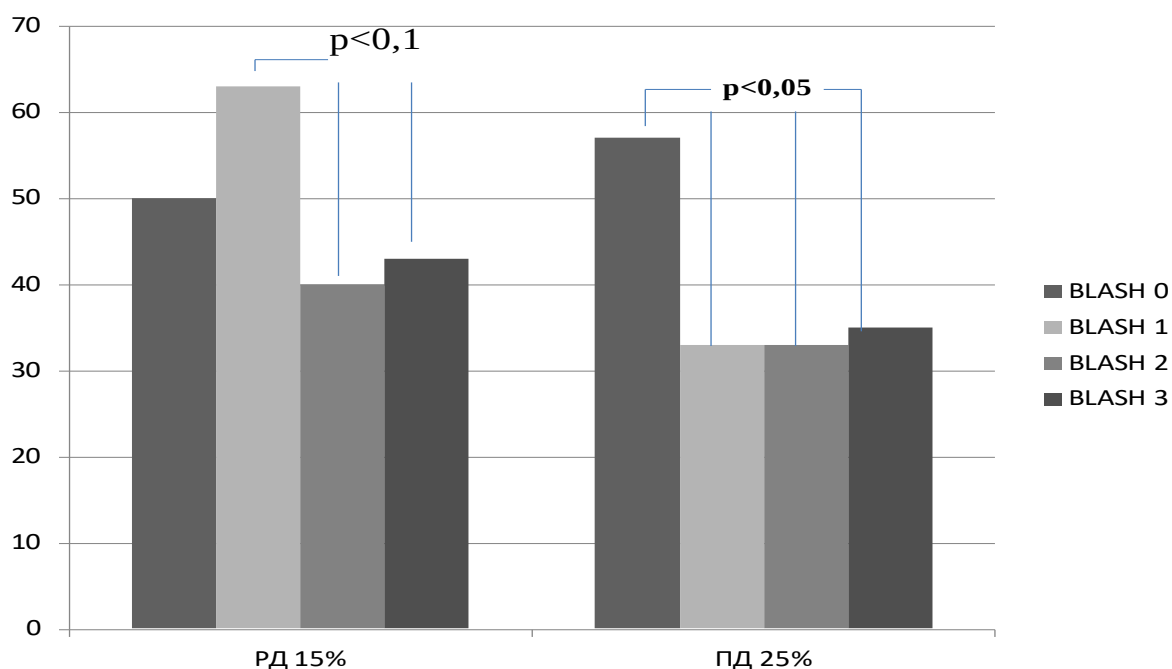


Рис. 6.5. Розвиток дилатації у хворих з різними ступенями тканинного кровотоку.

Оцінка результатів лікування при 90-денному спостереженні в досліджуваних групах виявила достовірне зменшення частоти розвитку пізньої постінфарктної дилатації в III і IV, більш рідку (на 30 %) реєстрацію дилатації при проведенні високоінтенсивної ГЛТ порівняно з середньоінтенсивною ($p < 0,05$) (рис. 6.6, 6.7). [201,206, 208, 210]

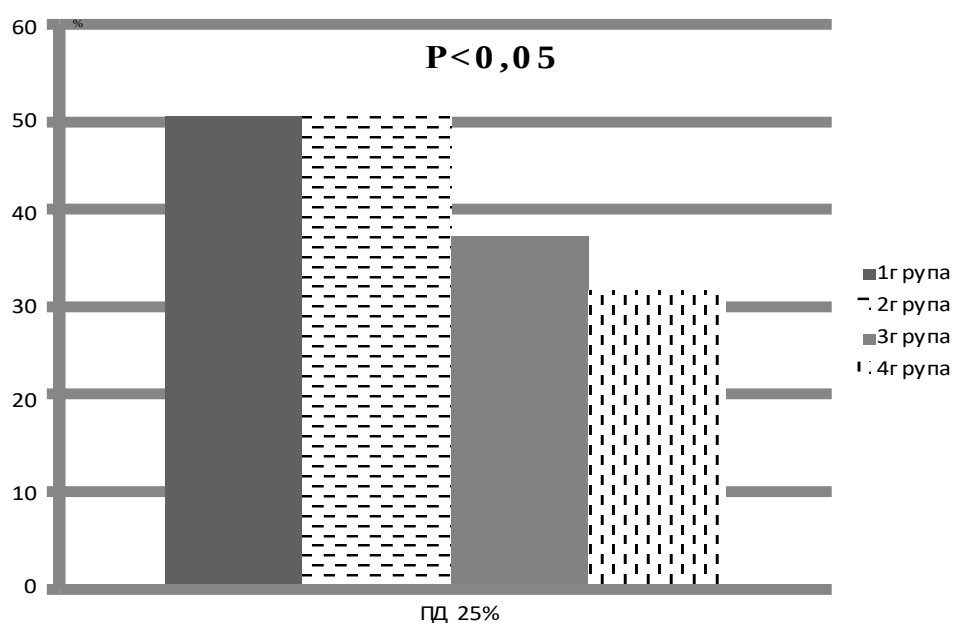


Рис. 6.6. Розвиток пізньої дилатації в досліджуваних групах.

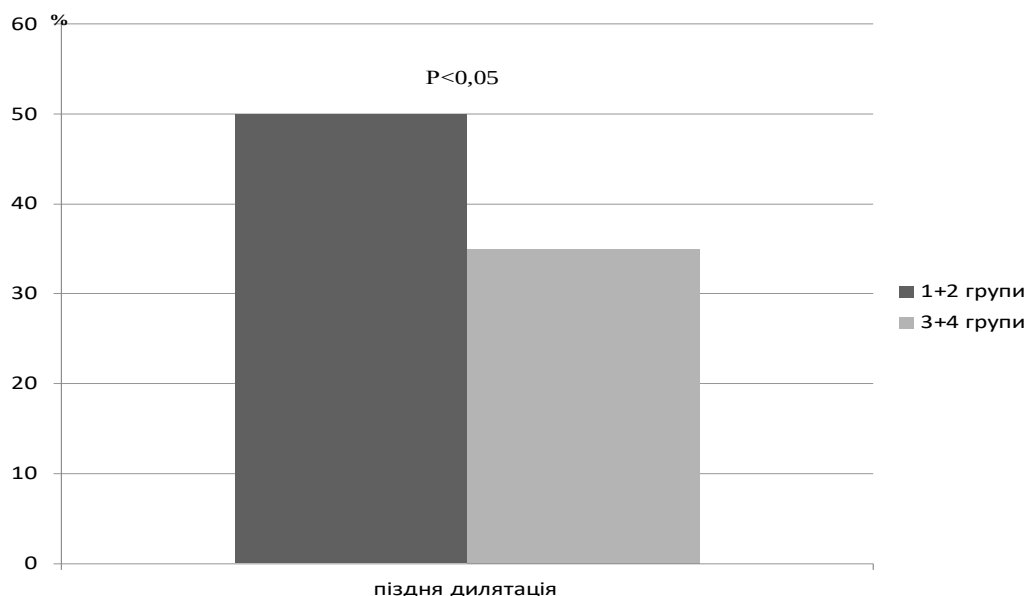


Рис. 6.7. Розвиток пізньої дилатації в досліджуваних групах.

На 1-у добу захворювання в досліджуваних групах не спостерігалось відмінностей показників, крім КСІ. КСІ у пацієнтів II групи становив $(29,5 \pm 1,9)$ мл/м², що було достовірно вище, ніж у I $((26,3 \pm 1,1)$ мл/м²) і IV $((26,9 \pm 1,5)$ мл/м²) ($p < 0,05$). На 10-у добу в II групі відмічалось більш виражене збільшення КДО $((131,5 \pm 2,7)$ мл), ніж у I $((112,6 \pm 1,8)$ мл), III $((114,2 \pm 2,0)$ мл) і IV $((117,7 \pm 2,5)$ мл) ($p < 0,01$). Також спостерігалися відмінності КСО між I та II групами, де він становив $(52,4 \pm 1,5)$ мл і $(61,7 \pm 3,4)$ мл відповідно ($p = 0,03$). Виявилось, що КСІ був найбільшим у II групі $((32,9 \pm 2,0)$ мл/м²) і достовірно відрізнявся від I та III груп $((26,6 \pm 0,9)$ мл/м² і $(27,2 \pm 1,7)$ мл/м² відповідно) ($p < 0,05$). На 10-у добу спостереження КДІ у II групі був найвищим $((64,1 \pm 1,6)$ мл/м²) і достовірно різнився від даних I та III $((56,5 \pm 1,0)$ мл/м² і $(56,5 \pm 1,3)$ мл/м² відповідно) ($p < 0,05$). Інші ехокардіографічні показники на 10-у добу не відрізнялися.

При обстеженні пацієнтів на 90-у добу були виявлені достовірні відмінності між показниками КДО та КДІ в I і II групах порівняно з III та IV. КДО у I групі на 90-у добу спостереження становив $(130,2 \pm 2,3)$ мл, II – $(141,5 \pm 3,5)$ мл, ці дані були достовірно вищими порівняно з III $(122,9)$ мл і IV $((120,1 \pm 2,9)$ мл) групами ($p < 0,01$). Показник КДІ в I групі складав

(68,6±1,2) мл/м², II – (71,4±2,3) мл/м², достовірно нижчими були дані III та IV груп ((60,7±1,7) мл/м² і (60,3±2,1) мл/м² відповідно) (р<0,01) (табл. 6.4). [201, 206, 208, 210]

Таблиця 6.4

Ехокардіографічні характеристики в досліджуваних групах

Значення	I група	II група	III група	IV група	р
1-а доба					
КДО, мл	107,2±2,7	113,5±2,9	108,4±2,2	103,1±2,2	нд
КСО, мл	53,2±2,3	58,1±2,9	55,6±2,7	51,7±2,1	нд
ФВ, %	50,4±0,7	48,6±1,2	49,5±1,3	50,4±1,0	нд
КСІ, мл/м ²	26,3±1,1	29,5±1,9	27,7±2,1	26,9±1,5	р _{1,4,2} <0,05
КДІ, мл/м ²	53,4±1,3	57,7±1,8	54,9±1,8	53,8±1,6	нд
Е, см/с	58,4±1,1	60,1±1,7	58,2±1,6	59,3±1,7	нд
Е/А	0,85±0,1	1,03±0,2	0,99±0,1	0,98±0,1	нд
DT, мс	183,6±3,4	162,9±3,6	170,2±3,2	182,1±4,2	нд
IVRT, мс	115,2±1,4	107,6±1,6	120,1±2,1	118,4±1,9	нд
Е', см/с	10,4±1,0	8,3±1,3	9,7±1,0	9,2±1,1	нд
Е/Е'	6,69±1,0	7,6±1,0	6,3±0,8	7,05±1,0	нд
МШП, см	1,06±0,2	1,07±0,2	1,09±0,1	1,05±0,1	нд
ЛП, см	3,57±0,2	3,77±0,2	3,6±0,2	3,7±0,2	нд
10-а доба					
КДО, мл	112,6±1,8	131,5±2,7	114,2±2,0	117,7±2,5	р _{2-1,3,4} <0,01
КСО, мл	52,4±1,5	61,7±3,4	57,3±2,2	56,8±2,3	р ₂₋₁ =0,03
ФВ, %	54,2±0,6	51,4±1,0	52,7±1,2	52,5±0,9	нд
КСІ, мл/м ²	26,6±0,9	32,9±2,0	27,2±1,7	29,1±1,7	р _{1,3-2} <0,05
КДІ, мл/м ²	56,5±1,0	64,1±1,6	56,5±1,3	59,3±1,8	р _{1,3-2} <0,05
Е, см/с	63,5±1,2	65,3±1,4	6,69±1,3	67,8±1,4	нд
Е/А	0,89±0,1	0,97±0,1	1,15±0,1	1,2±0,1	нд
DT, мс	157,5±3,0	178,1±3,6	175,4±3,5	178,6±3,7	нд

Значення	I група	II група	III група	IV група	p
10-а доба					
IVRT, мс	104,6±1,5	114,3±0,7	110,6±1,8	113,5±2,2	нд
E', см/с	10,3±0,9	9,3±0,8	11,3±0,7	9,6±0,8	нд
E/E'	6,8±1,0	7,3±0,9	6,4±0,8	7,2±0,7	нд
МШП, см	1,08±0,2	1,06±0,1	1,05±0,1	1,08±0,1	нд
ЛП, см	3,7±0,3	3,8±0,3	3,6±0,2	3,8±0,2	нд
90-а доба					
КДО, мл	130,2±2,3	141,5±3,5	122,9±2,6	120,1±2,9	p _{1,2-3,4} <0,01
КСО, мл	63,4±2,4	60,5±4,4	60,4±3,0	58,6±2,8	нд
ФВ, %	52,1±0,7	52,5±1,1	52,7±1,1	53,4±0,8	нд
КДІ, мл/м ²	68,6±1,2	71,4±2,3	60,7±1,7	60,3±2,1	p _{1,2-3,4} <0,01
КСІ, мл/м ²	33,2±1,2	35,5±2,9	29,3±2,1	29,5±1,9	нд
E, см/с	66,4±1,1	66,3±1,0	70,7±1,2	69,6±1,2	нд
E/A	1,11±0,1	1,19±0,2	1,15±0,2	1,15±0,1	нд
DT, мс	169,2±3,0	162,1±3,6	179,9±3,5	166,7±3,7	нд
IVRT, мс	110,4±1,5	117,8±0,7	119,9±1,8	126,3±2,2	нд
E', см/с	11,6±0,9	10,7±0,8	9,8±0,7	10,3±0,9	нд
E/E'	6,4±1,1	7,2±1,0	7,2±0,7	7,2±0,9	нд
МШП, см	1,02±0,1	1,02±0,1	1,06±0,1	1,02±0,1	нд
ЛП, см	3,5±0,2	3,7±0,2	3,7±0,2	3,7±0,2	нд

Примітка. нд – недостовірно.

Хворі чотирьох груп суттєво не відрізнялись за основними показниками діастолічної функції лівого шлуночку. Відмінностей за величиною піку раннього діастолічного наповнення (хвиля E) ЛШ між групами не спостерігалось, втім нижча величина піку раннього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля E) при поступленні обумовлена

гостротою стану та розвитком запалення та некрозу м'язу міокарду. Щодо співвідношенням швидкостей E/A, відмінностей у показниках релаксації між групами не спостерігалось. При цьому час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) значно не відрізнялися між групами, час ізоволюмічного розслаблення ЛШ не відрізнявся між групами. Також не було відмінностей в товщині стінки міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночку.

В нашому дослідженні навантажувальні дози аторвастатину 80 мг, та комбінації аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг у порівнянні з аторвастатином 40 мг та комбінації аторвастатину 10 мг та езетимібу 10 мг, впливали на міокардіальний кровоток та зменшували дилатацію ЛШ. Обмеженням нашого дослідження є невелика кількість хворих, не тривале спостереження за пацієнтами. У дослідженні SECURE-PCI у хворих на ГКС, які госпіталізувались в клініку для ургентного КВГ, користь навантажувальної дози статинів спостерігалась тільки у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, які отримували лікування з реваскуляризацією інфаркт залежної коронарної артерії. Це дослідження не показало зниження ССУ на 30 добу в загальній популяції. Проте значне зниження ССУ серед пацієнтів, що проходять КВГ свідчить про користь навантажувальних доз до КВГ. За цим потенційним ефектом, швидше за все, немає ефекту від зниження ХС ЛПНЩ. Механізми дослідження мають ще вивчатися але можна припустити, що статини мають важливі плеотропні ефекти та можуть вже діяти за короткий період часу. Плеотропні ефекти статинів включають регулювання синтезу оксиду азоту, зниження металопротеїназної активності і зниження циркулюючих рівнів прозапальних біомаркери. Випробування SANTOS19 показало, що статини мають протизапальну дію. Їх прийом знижує ССУ у хворих на ІХС. Це свідчить про те, що можлива користь від терапії статинами може виходити за межі ефекту зниження ХС ЛПНЩ. Враховуючи, що КВГ може призвести до місцевих і емболічних ускладнень, а також посилення запальної активності та нестабільності атеросклеротичних

бляшок, які знаходяться поруч, в неінфаркт-залежній коронарній артерії, тому додаткові ефектів статинів можуть проходити шляхом стабілізації запального процесу в інших атеросклеротичних бляшках та знизити ризик клінічних подій, особливо у пацієнтів, які проходять коронарне втручання. Нинішні рекомендації, засновані на фактичних даних та рекомендують рутинний прийом високих доз статинів серед хворих на ГКС. Проте ідеальні терміни ініціації статинів в лікуванні ГКС залишається невизначеним. Це говорить про те, що реєстри та програми покращення якості життя використовуються після виписки хворих з стаціонару та відбувається недооцінка прийому статинів в ранні години захворювання, можливо навіть на догоспітальному етапі.

Тому призначаючи препарати, які впливають на зниження рівня холестерину на ранніх етапах лікування ГІМ, очікуємо декілька напрямів впливу (холестеринзнижуючий ефект та плейотропний). [1,16] Ранній прийом впливає через зменшення запалення на тканинний кровоток, а процес зниження холестерину звичайно процес тривалий та встигне подіятивже через тривале спостереження хворих. Більш вирогідніше під час прийому гіполіпідемічної терапії отримані результати можливо пояснити додатковими (плейотропними) ефектами статинів та езетимібу. У пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST, яким показане ургентне стентування, призначення на ранніх етапах високоінтенсивної статинотерапії та додавання до 40 мг аторвастатину 10 мг езетимібу не впливають на TIMI 1 і 2, але спостерігається покращення епікардіального кровотоку (TIMI 3-4), що може бути зумовлене кращим тканинним кровотоком за шкалою MBG. Дані про вплив на феномен no-reflow також були отримані в інших дослідженнях з використанням високих доз аторвастатину, але дія комбінації 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу була вивчена недостатньо. [194] Одержаний результат можна пояснити потенціюванням плейотропного ефекту аторвастатину й езетимібу, а саме впливом на покращення функції ендотелію, зниження маркерів запалення, а саме СРБ, а також окислених

форм ліпідів. [196-198] Саме ці механізми лежать в основі поліпшення феномена no-reflow і зменшення ризику розвитку дилатації ЛШ. [86]

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Белый ДА, Степура АА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Крывчун 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.
2. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobylyak VJ, Kryvchun AS, Belyy DA. P4630. 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.
3. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. P1996. 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.
4. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Степура АА, Белый ДА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Крывчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровоток 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.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ БЕЗПЕКИ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В РАННІ ТЕРМІНИ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Переносність ХСЗ терапії хвилює кожного лікаря, який прагне правильним лікуванням знизити ризик розвитку ССУ в осіб, які перенесли ГІМ. Найчастіше висловлюються побоювання з приводу розвитку міопатії та підвищення рівнів печінкових ферментів. Водночас ці побічні ефекти зазвичай мають транзиторний характер і не вимагають відміни лікування. [155,156] Підвищення рівня трансаміназ (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми) зустрічається лише в 0,5-2 % випадків і легко усувається зниженням дози статинів або їх скасуванням. [155] Навіть застосування статинів у максимальних дозах не призводить до суттєвого збільшення рівнів печінкових ферментів. У дослідженні TNT, в якому порівнювали ефекти використання низьких (10 мг/добу) та високих (80 мг/добу) доз аторвастатину, частота підвищення рівнів трансаміназ не перевищувала 1,2 % на тлі терапії максимальною дозою (80 мг). [157] Клінічне значення має питання про зв'язок терапії статинами з порушенням функції печінки або печінковою недостатністю. Результати статистичного аналізу причин, що призвели до трансплантації печінки в США в 51741 осіб за період 1990-2002 рр., свідчать, що лише 1 з когорти пацієнтів лікувався статинами. Отже, випадки розвитку печінкової недостатності при терапії статинами одиничні – 1-1,14 на 1 млн людино-років. [158] Міопатії, маркером яких є збільшення рівня креатинфосфокінази більш ніж у 5 разів при дворазовому вимірюванні, на тлі статинотерапії зустрічаються менш ніж в одному випадку з тисячі. [156] У дослідженнях ASCOT, ASCOT-LLA вивчали вплив статинів на розвиток міопатій після розкриття даних про лікування. Автори підтвердили гарну переносність аторвастатину та вказали на те, що в багатьох пацієнтів зареєстровані скарги на біль у м'язах з'явилися після повідомлення, що вони

приймають статини, а не плацебо. [159] Найменш вивченим залишається питання про вплив статинів на нервову тканину. Існують окремі повідомлення, що свідчать про те, що призначення статинів може призвести до зниження когнітивної функції, особливо в пацієнтів похилого віку. Проте в КРД була підтверджена відсутність взаємозв'язку між прийомом статинів і розвитком деменції, включаючи хворобу Альцгеймера. [160] За результатами метааналізів статини знижують частоту розвитку ішемічного інсульту на 17-21 %, незважаючи на відсутність прямого взаємозв'язку між цим показником і підвищеним рівнем ХС, що потенційно сприяє збереженню ментальної функції. [161,162] Використання статинів у пацієнтів з діагностованою деменцією, зокрема хворобою Альцгеймера, може зменшити швидкість прогресування когнітивної функції. Нещодавно було повідомлено, що в рандомізованому сліпому дослідженні HOPE-3 trial не було виявлено жодного впливу терапії статинами на зниження когнітивних функцій або втрату пам'яті серед 12000 пацієнтів. [163] При вивченні впливу статинів на порушення вуглеводного обміну FDA вказує на можливий ризик погіршення глікемічного контролю, а також ризик встановлення нових випадків ЦД 2 типу на тлі терапії статинами. У метааналізі 13 КРД вивчали вірогідність розвитку діабету серед 91140 учасників, які приймали статини. Терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику розвитку ЦД, 1 вперше виявленим випадком ЦД на 255 пацієнтів, які вживали статини протягом 4-річного періоду. Проте абсолютний ризик був низьким – 1 подія на 1000 пацієнто-років лікування. [67] Піклуючись про безпеку застосування препаратів цього класу, необхідно дотримуватися всіх запобіжних заходів і пам'ятати про те, що відмова від їх призначення може коштувати пацієнту життя. Висока ефективність і достатня безпека аторвастатину були переконливо доведені в багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях (ASCOT-LLA, CARDS, MIRACL, PROVE-IT, TIMI-22, TNT, REVERSAL, IDEAL), що й було підставою для проведення нових вивчень клінічної доцільності застосування комбінованої терапії езетимібом з

аторвастатином. Найбільш широко та достовірно ефективність і безпека комбінації езетиміб+аторвастатин представлені в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному С.М. Ballantyne і співавт., [27] що включало 628 пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, які отримували комбіновану терапію. Був відмічений гарний профіль безпеки вказаної комбінації: розвиток побічних ефектів виявили в 17 % осіб, які вживали монотерапію аторвастатином, 23 % у групах комбінованої терапії. У 90 % випадків побічні ефекти були незначними та помірними; 66 % з них найімовірніше не були пов'язані з застосуванням досліджуваних препаратів. Між групами моно- та комбінованої терапії не було виявлено відмінностей у частоті розвитку та вираженості побічних ефектів, що вимагають повного (5 %) або тимчасового (5 %) скасування препаратів. За час дослідження не було зареєстровано жодного смертельного випадку. Отже, ефективність і безпека комбінації езетиміб+аторвастатин дозволяє застосовувати ГЛТ для досягнення цільового рівня ЛПНЩ та зниження кардіоваскулярного ризику. [165] Під час дослідження IMPROVE-IT доза симвастатину переважно становила 40 мг/добу, оскільки в червні 2011 р. Адміністрація США з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів опублікувала застереження про небезпеку застосування симвастатину в дозі 80 мг/добу. Очевидно, що доза 40 мг не може вважатися інтенсивним режимом терапії, а досягнута концентрація ЛПНЩ в цій роботі в групі езетимібу (1,4 ммоль/л) збігається з показником у групі застосування розувастатину в дозі 20 мг/добу в дослідженні JUPITER. Також в IMPROVE-IT було підтверджено, що доповнення симвастатину езетимібом не збільшує профіль безпеки в пацієнтів, яким до статинотерапії додають 10 мг езетимібу. [166]

Середні рівні АЛТ та білірубину в досліджуваних групах не відрізнялися. Середній рівень АЛТ на 90-у добу спостереження був достовірно нижчим у всіх групах порівняно з даними при надходженні та на 10-у добу спостереження (табл. 7.1).

Динаміка білірубіну й аланінамінотрансферази протягом лікування в досліджуваних групах

Групи	Білірубін, мкмоль/л			АЛТ, Од/л		
	1-а доба	10-а доба	90-а доба	1-а доба	10-а доба	90-а доба
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	12,86±0,8	13,81±1,2	12,39±0,6	53±12,5	50±7,8	31±2,9 [#]
II (40 мг аторвастатину)	11,8±0,7	15,71±1,2	12,65±0,9	45±6,4	63±14,9*	34±5,0
III (80 мг аторвастатину)	13,26±0,8	12,91±1,1	12,13±0,5	42±3,8	57±6,5*	29±2,3
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	13,9±0,9	11,97±1,1	11,03±0,4	42±3,7	56±8,0*	32±2,9
p	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітка. * – $p < 0,05$ достовірна відмінність рівня АЛТ на 10-у добу порівняно з 1-ю та 90-ю добами; нд – недостовірно.

Також у жодній групі не відмічалось жовтушності. Ці показники свідчать про гарну переносність ХСЗ терапії різної інтенсивності, хоча на 10-у добу спостереження реєструвалось транзиторне підвищення АЛТ (в середньому на 20 %; $p < 0,05$), 90-у – зменшення. Токсичний вплив на печінку виявлявся збільшенням АЛТ в 3 рази, білірубіну – 2. 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. [203,205]

При оцінці 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. Середній показник КФК не залежав від інтенсивності ГЛТ. Також при оцінці глюкози крові на 1-у добу в IV групі відмічався більший середній рівень ($(7,6 \pm 0,5)$ ммоль/л), що було достовірно вище показників у I ($(6,79 \pm 0,3)$ ммоль/л; $p=0,006$) і III ($(6,8 \pm 0,4)$ ммоль/л; $p=0,005$) групах, що можна пояснити різним часом доби надходження та наявністю стресової гіперглікемії. На 10-у та 90-у доби середній рівень глюкози стабілізувався та не відрізнявся між досліджуваними групами (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Динаміка креатинфосфокінази та глюкози впродовж лікування в досліджуваних групах

Групи	КФК, Од/л			Глюкоза, ммоль/л		
	1-а доба	10-а доба	90-а доба	1-а доба	10-а доба	90-а доба
I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	$230 \pm 9,6$	$100 \pm 8,5$	$107 \pm 7,2$	$6,79 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$	$5,85 \pm 0,4$
II (40 мг аторвастатину)	$245 \pm 11,4$	$103 \pm 10,5$	$111 \pm 5,6$	$7,15 \pm 0,5$	$6,15 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,3$
III (80 мг аторвастатину)	$235 \pm 12,7$	$110 \pm 13,6$	$119 \pm 11,3$	$6,8 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,2$	$5,95 \pm 0,3$
IV (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	$225 \pm 9,6$	$120 \pm 9,6$	$117 \pm 9,4$	$7,6 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,3$	$5,85 \pm 0,4$
p	нд	нд	нд	$p_{1-4}=0,006$; $p_{3-4}=0,005$	нд	нд

Примітка. нд – недостовірно.

Призначення статинів пацієнтам, які мають підвищений рівень печінкових

ферментів або встановлене захворювання печінки, є дилемою. Водночас в осіб, які надходять з ГКС з елевацією сегмента ST, спостерігається збільшення рівня трансаміназ. Найчастіше в реальній практиці лікарі не використовують рекомендовані дози статинів і додають до лікування гепатопротектори, тому в даному дослідженні було вирішено оцінити отримані дані. [164] У I групі (10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу) при надходженні було 11 пацієнтів з підвищенням АЛТ понад ВМН проти 15 з нормальним рівнем АЛТ. Середнє значення АЛТ у хворих з її підвищеним рівнем становило $(85,6 \pm 21,8)$ Од/л, що достовірно відрізнялося від показника пацієнтів I групи з нормальним рівнем АЛТ $((25,1 \pm 2,18)$ Од/л; $p < 0,001$). У динаміці спостереження на 10-у та 90-у доби середні рівні АЛТ між собою не відрізнялися, не було достовірних відмінностей при зменшенні дози та відміні препарату. Можна зробити висновок, що незалежно від вихідного рівня АЛТ комбінація 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу переносилася добре та без клінічно значущих ускладнень (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Динаміка трансаміназ залежно від вихідного рівня
аланінамінотрансферази та відсоток змін у лікуванні
холестеринзнижуючою терапією**

I група	При надходженні	На 10-у добу	На 90-у добу	Зменшення дози		Відміна препарату
				абс.	%	
З підвищеним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=11), Од/л	$85,6 \pm 21,8$	$55,3 \pm 12,6$	$30,8 \pm 4,05$	1	9,1	0
З нормальним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=15), Од/л	$25,1 \pm 2,18$	$34,5 \pm 5,25$	$32,8 \pm 4,05$	0	0	0
p	<0,001	=0,068	нд	нд		нд

Примітка. нд – недостовірно.

Схожі результати були отримані після оцінки II групи (40 мг аторвастатину), достовірні розбіжності спостерігалися тільки на 1-у добу: середній рівень АЛТ в осіб, в яких при надходженні показник АЛТ був вище ВМН, становив ($82,8 \pm 10,7$) Од/л, нормальним – ($25,9 \pm 1,73$) Од/л ($p < 0,001$). 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 (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

**Динаміка трансаміназ залежно від вихідного рівня
аланінамінотрансферази та відсоток змін у лікуванні
холестеринзнижуючою терапією**

II група	При надходженні	На 10-у добу	На 90-у добу	Зменшення дози		Відміна препарату	
				абс.	%	абс.	%
З підвищеним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=13), Од/л	$82,8 \pm 10,7$	$67,9 \pm 19,07$	$37,6 \pm 8,07$	1	7,6	1	7,6
З нормальним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=11), Од/л	$25,9 \pm 1,73$	$48,8 \pm 11,5$	$33,2 \pm 6,6$	1	9,1	0	0
p	<0,001	=0,2	нд	нд		нд	

Примітка. нд – недостовірно.

У III групі (80 мг аторвастатину) при надходженні спостерігалася схожа відмінність. У пацієнтів з підвищеним рівнем АЛТ середнє значення становило ($69,5 \pm 6,6$) Од/л, нормальним – ($26,1 \pm 1,3$) Од/л ($p < 0,001$). Надалі на 10-у та 90-у доби достовірних відмінностей виявлено не було. Достовірної різниці при відміні препарату не спостерігалася. У 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 %)) ($p < 0,01$) (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

**Динаміка трансаміназ залежно від вихідного рівня
аланінамінотрансферази та відсоток змін у лікуванні
холестеринзнижуючою терапією**

III група	При надходженні	На 10-у добу	На 90-у добу	Зменшення دوزи		Відміна препарату	
				абс.	%	абс.	%
З підвищеним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=12), Од/л	69,5±6,6	49,7±9,9	37,2±6,06	6	50	1	8,3
З нормальним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=31), Од/л	26,1±1,3	62,6±9,03	27,9±3,1	2	6,4	0	0
p	<0,001	=0,17	нд	<0,01		нд	

Примітка. нд – недостовірно.

У IV групі, де пацієнти вживали 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу, отримані результати спостереження були схожі з даними I та II груп. Відмічалися достовірна різниця рівнів АЛТ при надходженні ((71,7±13,2) Од/л проти (29,2±9,4) Од/л; $p < 0,001$) і її відсутність на 10-у та 90-у доби, а також між відміною та зменшенням дози препарату (табл. 7.6).

Згідно з отриманими даними, ризик гепатотоксичності при призначенні статинів у пацієнтів з підвищеним базальним рівнем трансаміназ не збільшувався. Частота побічних ефектів виявилася низькою та не перевищувала показник осіб з нормальним рівнем ферментів. Отримані дані

відповідали проведеним раніше дослідженням, де відміна статинів реєструвалася менше ніж в 1 % випадків. [118] Слід підкреслити, що підвищення АЛТ також може бути пов'язане з застійними явищами за великим колом кровообігу внаслідок СН. У досліджуваних групах не було відмінностей у частоті прогресування застійної СН за великим колом.

Таблиця 7.6

**Динаміка трансаміназ залежно від вихідного рівня
аланінамінотрансферази та відсоток змін у лікуванні
холестеринзнижуючою терапією**

IV група	При надходженні	На 10-у добу	На 90-у добу	Зменшення دوزи		Відміна препарату	
				абс.	%	абс.	%
З підвищеним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=20), Од/л	71,7±13,2	57,5± 8,6	33,6± 4,77	4	20	0	0
З нормальним рівнем АЛТ від ВМН при надходженні (n=22), Од/л	29,2±9,4	55,6± 13,3	30,6± 3,64	1	4,5	1	4,5
p	<0,001	нд	нд	<0,1		нд	

Примітка. нд – недостовірно.

Впровадження даних рекомендацій дозволило істотно збільшити частоту раннього призначення статинів у хворих на ГКС. За даними Європейського реєстру ACS Snapshot, в університетських клініках України частота призначення статинів у ранні терміни ГІМ становить 93,1 % (госпітальний період), 92,8 % осіб вони рекомендуються при виписці. Але зовсім інші результати ми бачимо в реальній практиці.

Оцінюючи групу, яка вживала 80 мг аторвастатину, отримали, що на тлі прийому високих доз ХСЗ препаратів (80 мг аторвастатину або 40 мг

аторвастатину + 10 мг езетимібу) дозу аторвастатину досить часто зменшували (пацієнт або лікар за місцем проживання). У 45 % випадків хворі знижували призначену високодозову терапію. Середня доза аторвастатину в групі пацієнтів зі зменшенням дози склала 34,5 мг (на 90-у добу). З 10-ї по 90-у добу дозу знизили 30 % хворих. Порівнюючи групи пацієнтів (у яких протягом 90 діб зберігалася активна терапія 80 мг аторвастатину та тих, які з якихось причин знизили дозування), виявили достовірну відмінність у рівні ХС ЛПНЩ на 90-у добу. У групі осіб, в яких дозування препарату було зменшене, ХС ЛПНЩ на 90-у добу знижувався з $(4,05 \pm 0,22)$ ммоль/л до $(2,35 \pm 0,18)$ ммоль/л. У групі пацієнтів, які продовжували протягом усього періоду спостереження приймати 80 мг аторвастатину, рівень ХС ЛПНЩ зменшувався з $(3,85 \pm 0,25)$ ммоль/л до $(1,68 \pm 0,11)$ ммоль/л. Досягнення рекомендованого зниження спостерігалось тільки в групі осіб, які вживали високу дозу статину: ХС ЛПНЩ був достовірно меншим, ніж при зниженні дози статину (на 71 %; $p=0,011$) (рис. 7.1). [209]

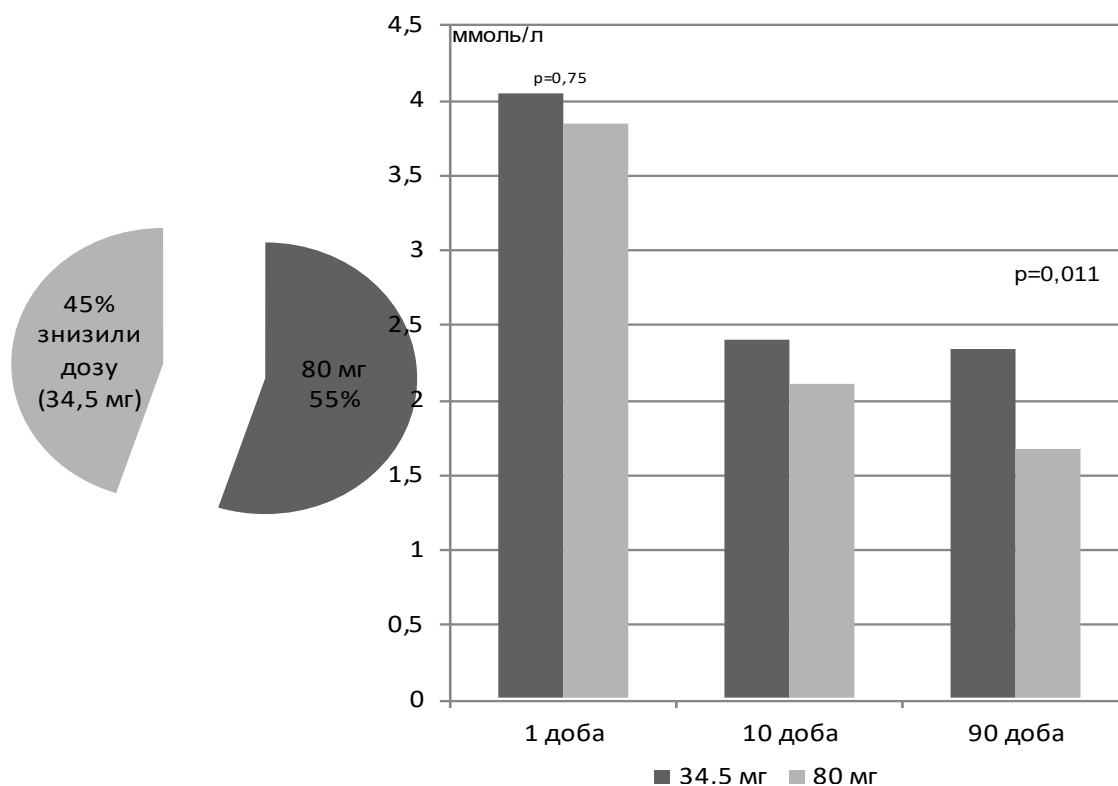


Рис. 7.1. Динаміка рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності у хворих, рандомізованих у ІІІ групу (80 мг аторвастатину), залежно від прихильності до терапії.

Дозування та зниження дози препарату залежали від індивідуальної переносності хворого. Контроль безпеки застосування ГЛТ (вивчення АЛТ) здійснювався в усіх пацієнтів при надходженні, на 10-у та 90-у доби. Дозування препарату залежало від рівня підвищення АЛТ від ВМН. При збільшенні АЛТ в 3 рази від ВМН дозування аторвастатину зменшувалося в 2 рази, в 5 і більше – препарат скасовувався. Проаналізувавши підвищення АЛТ більш ніж у 2, але менш ніж у 3 рази, виявили, що АЛТ достовірно частіше збільшувався в пацієнтів III групи. Підвищення АЛТ від 2 до 3 разів спостерігалось в 23 % випадків III групи, 23 % – IV та достовірно відрізнялося від показників I (6 %) ($p < 0,05$) (рис. 7.2).

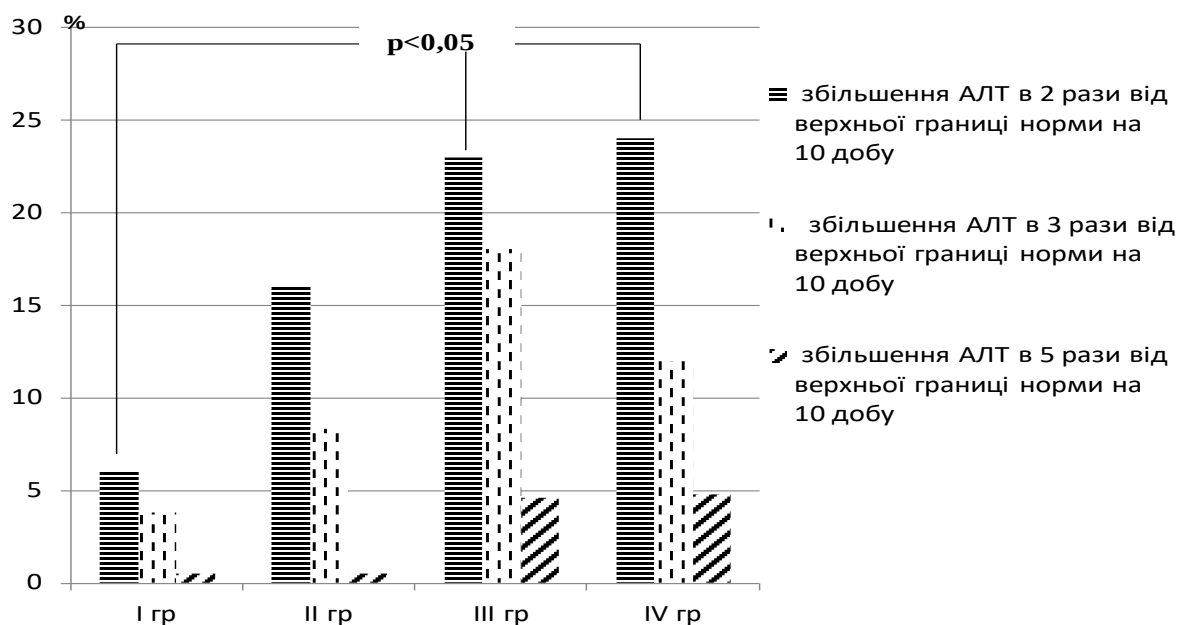


Рис. 7.2. Ступені підвищення аланінамінотрансферази на тлі прийому гіполіпідемічної терапії.

Зменшення дозування препарату в 2 рази за час спостереження відбувалося на тлі контролю рівня АЛТ в крові та підвищення цього показника від 3 до 5 разів від ВМН. У групі прийому 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу зниження дозування препарату відмічалось в 1 (3,8 %)

пацієнта, II – 2 (8,3 %), III – 8 (18,6 %), IV – 5 (12 %). [202]

У I і II групах відміна препарату не спостерігалася, III – відмічалася в 2 осіб (4,65 %), IV – 2 (4,76 %). Причини відміни препарату були наступними: в III групі в пацієнта на тлі прийому 80 мг аторвастатину в динаміці відбулося збільшення рівня КФК до 12000 Од/л, а також АЛТ до 198 Од/л. У IV групі причини були подібними: в одного хворого КФК в динаміці зростає до 9800 Од/л, у другого спостерігалася підвищення АЛТ до 238 Од/л. Достовірних відмінностей між групами не було (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Розвиток побічних реакцій на тлі прийому гіполіпідемічної терапії за 90 діб

Побічні реакції	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)		II група (40 мг аторвастатину)		III група (80 мг аторвастатину)		IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Міопатія	0	0	0	0	1	2,3	1	2,4
Міалгія	2	7,6	3	12,4	4	9,3	5	12
Зменшення дози в 2 рази	1	3,8	2	8,3	8	18,6	5	12
Відміна препарату	0	0	0	0	2	4,65	2	4,76
Рабдоміоліз	0	0	0	0	0	0	0	0

Міопатія (маркером якої є збільшення рівня КФК більш ніж у 5 разів при дворазовому вимірюванні) в I і II групах не спостерігалася, в III відмічалася в 1 (2,3 %) пацієнта, IV – 1 (2,4 %). Болі в м'язах (міалгія) спостерігалися значно частіше: в I групі в 2 (7,6 %) осіб, II – 3 (12,4 %), III – 4 (9,3 %), IV – 5 (12 %). Рабдоміоліз – це синдром, що являє собою крайній

ступінь міопатії та характеризується руйнуванням клітин м'язової тканини, різким підвищенням рівнів креатинкінази та міоглобіну, міоглобінурією, розвитком гострої ниркової недостатності. Рабдоміоліз у досліджуваних групах не розвивався.

При вивченні функції нирок на різних етапах дослідження достовірні відмінності були виявлені лише в рівні креатиніну крові при надходженні. У пацієнтів III групи середній рівень креатиніну крові становив $(94 \pm 4,4)$ мкмоль/л, що достовірно відрізнялося від даних у I $((84 \pm 2,0)$ мкмоль/л; $p=0,004$) та IV $((82 \pm 2,3)$ мкмоль/л; $p=0,003$) групах. Показники креатиніну крові на 3-у, 10-у та 90-у доби не різнилися. Достовірні відмінності в швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD спостерігалися між III та IV групами при надходженні та на 3-ю добу спостереження (табл. 7.8, 7.9). [103-105] Отримані показники свідчать про гарну переносність монотерапії аторвастатином і комбінації аторвастатину з езетимібом. На даний момент існують як клінічні, так і експериментальні дані про протективний вплив статинів на ниркову функцію після введення РКА. Так, в дослідженні NAPLES II оцінювали *in vitro* профілактичні ефекти статинотерапії для попередження розвитку апоптозу ниркових клітин після контакту з РКР і виявили статистично значуще зменшення частоти апоптотических проявів в разі попередньої обробки клітин аторвастатином.

Важливу інформацію для розуміння можливих механізмів профілактичної дії статинів щодо контраст-індукованої ГПН дають також результати аналізу динаміки С-реактивного протеїну (С-РП) після введення РКР на тлі проведеної терапії в дослідженні ARMYDA-CIN. Зокрема у пацієнтів, у яких спостерігали розвиток ГПН після введення контрасту, відзначали статистично значущі більш високі значення С-РП на другу добу ($22,5$ порівняно з 9 мг / л в групі без ОПП; $P < 0,01$). У той же час, терапія аторвастатином статистично значимо знижувала рівень С-РП на другу добу, причому більше значуще зниження відзначали в підгрупі хворих без ГПН ($P < 0,02$).

Показники функції нирок на різних етапах дослідження в усіх групах

Показники	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
Креатинін, 10-а доба, мкмоль/л	91±3,1	91±4,2	94±2,3	86±2,8	нд
eGFR MDRD	82,56±11,5	82,75±10,9	78,4±10,6	84,3±11,5	нд
Креатинін, 90-а доба, мкмоль/л	96±3,8	95±4,1	93±4,7	97±3,4	нд
eGFR MDRD	83,1±12,1	83,5±11,6	84,7±11,4	84,9±10,8	нд

Примітка. нд – недостовірно.

Одним з ускладнень, що зустрічаються після КВГ, є контрастіндукована нефропатія (КІН). [106,107] Вона являє собою гострий тубулярний некроз, викликаний одним з йодованих рентгенконтрастних агентів, оскільки всі вони є нефротоксичними. [108,109]

Під КІН розуміють гостре пошкодження нирок, що виникає у відповідь на внутрішньосудинне введення рентгенконтрастних агентів при виключенні інших альтернативних причин. Критерієм КІН визначалося підвищення креатиніну $\geq 0,5$ мг/дл (44 мкмоль/л) або на ≥ 25 % понад вихідний рівень протягом 72 годин після введення контрасту. [125]

Для профілактики до та після проведення КВГ рекомендується призначення внутрішньовенного введення фізіологічного розчину та прийому статинів. Відмінностей у розвитку КІН в групах спостереження знайдено не було

(табл. 7.9). Середній відсоток розвинення КІН склав 4,4 %, що не відрізняється від середнього показника в інших дослідженнях і метааналізах. [125,126]

Проте можна відмітити, що комбінація 10 мг аторвастатину й езетимібу гарно переноситься нирками, про що свідчать подібні рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації на 90-у добу, а також викликає КІН в однаковій кількості з активнішою монотерапією 40 та 80 мг аторвастатину.

Таблиця 7.9

Частота розвитку контрастіндукованої нефропатії в досліджуваних групах

Показники	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
Креатинін, 1-а доба, мкмоль/л	84±2,0	89,5±4,4	94±4,4	82±2,3	p ₁₋₃ =0,004 p ₃₋₄ =0,003
eGFR MDRD	88,95±14,1	86,8±12,5	78,92±11,5	91,7±12,3	p ₃₋₄ =0,002
Креатинін, 3-я доба, мкмоль/л	88±4,0	86±6,4	97±4,4	83±6,4	нд

Продовження табл. 7.9

Показники	I група (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	II група (40 мг аторвастатину)	III група (80 мг аторвастатину)	IV група (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу)	p
eGFR MDRD	82,1±12,1	85,8±12,1	77,7±10,6	88,2±11,9	p ₃₋₄ =0,039
КІН	1 (3,8 %)	1 (4,1 %)	3 (6,9 %)	1 (2,38 %)	нд

Примітка. нд – недостовірно.

Інтенсивна ліпідознижуюча терапія статинами і їх комбінацією з езетиміба добре переноситься пацієнтами з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Відміну препарату спостерігали лише в 0,5-4% випадків.

Рекомендоване зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності до цільових значень статистично значимо частіше відзначали при застосуванні високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатину в дозі 80 мг (у 61%) і комбінації аторвастатину в дозі 40 мг і езетиміба в дозі 10 мг (у 72%)) у порівнянні з терапією середньоїінтенсивності гіполіпідемічної терапії (аторвастатину 40 мг (у 25%) і комбінації аторвастатину в дозі 10 мг і езетиміба в дозі 10 мг (у 40%)). Тому при вивченні безпеки та ефективності прийому аторвастатину в дозах 40 і 80 мг, а також комбінацій 10 мг езетимібу з 10 та 40 мг аторвастатину, можна зробити висновки, що отримані результати не відрізняються від даних різних багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень (ASCOT-LLA, CARDS, MIRACL, PROVE-IT, TIMI-22, TNT, REVERSAL, IDEAL), а додавання езетимібу в дозі 10 мг безпечніше на тлі потенціювання ХСЗ дії, що також було продемонстровано

в IMPROVE-IT. [157-159,166] Нами показана гарна переносність з боку нирок і печінки. Комбінація аторвастатину й езетимібу може бути використана в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком у випадках неефективності або неможливості призначення максимальної дози статинів. У дослідженні IMPROVE-IT, присвяченому вивченню ефективності комбінації симвастатину і езетиміба, показано, що зниження вмісту ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які перенесли ОКС, нижче 1,37 ммоль/л (53 мг/дл) супроводжувалося додатковим зменшенням ризику розвитку серцево-судинних подій. В одному з великих досліджень - EASE, який включав 3030 пацієнтів, за допомогою додавання до терапії статинами езетиміба досягнуте додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ в середньому на 23%, особливо ефективним було лікування у пацієнтів, які не змогли досягти цільових значень на тлі монотерапії статинами. У дослідженні VYVA показано, що додавання до статінотерапії езетиміба більш значимо знижує рівень ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія статинами. В дослідженні дослідження Odyssey, в якому вивчали інгібітори PCSK9 у популяції пацієнтів після ГКС відмітили зменшення смертності, на фоні зниження ХС ЛПНЩ. По-друге, це дослідження ще більше підсилює гіпотезу “нижче є краще” з ХС ЛПНЩ, і, ймовірно, знову відкриває дискусію про лікування пацієнтів на основі рівня ліпідів, а не тільки інтенсивності терапії статинами. Цікаво, що мета-аналіз свідчить про приблизно 22% зниження частоти ССП зі зниженням ХСЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л (38 мг/дл). [166] Однак вивчаючи фармакоекономіку даного препарату стає неможливим у використанні інгібіторів PCSK9 в рутинній практиці.

В нашому дослідженні спостерігалось гарна переносність комбінації аторвастатину й езетимібу, незначне (не більш ніж у три рази) підвищення рівня трансаміназ, відсутність рабдоміолізу, а також достовірних відмінностей у відміні препарату. Тому така комбінація може розглядатися, як альтернатива зниженню ХС ЛПНЩ замість препаратів інгібіторів PCSK9.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.
2. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркин ОИ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012;(4):111-6.
3. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркин ОИ. 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

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При ГКС провідну роль у профілактиці ССУ у хворих на ГІМ відіграє ХСЗ терапія. [44,155,167,168] У КРД було доведено, що ХСЗ терапія до та після черезшкірного коронарного втручання показала зменшення перипроцедурного ІМ, що є незалежним предиктором збільшення подальшої смертності. [171-177] Враховуючи різноманітні схеми прийому ХСЗ терапії, а також різне дозування препаратів, ефекти навантажувальної дози статинів у пацієнтів з ГКС перебувають на етапі глибокого вивчення. [176-178]

Метою проведення дослідження була оцінка особливостей перебігу госпітального періоду ГІМ, змін інструментальних і лабораторних параметрів, віддалених ускладнень постгоспітального періоду залежно від інтенсивної ліпідзнижуючої терапії та досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ для підвищення ефективності лікування хворих на ГІМ.

Основними критеріями включення до бази даних були: ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ, госпіталізація в стаціонар протягом перших 12 годин від початку розвитку симптомів захворювання, вік хворих від 20 до 75 років, проведення ургентної ПТКА. Клінічний діагноз ГІМ підтверджувався на підставі клінічних, ЕКГ і лабораторних критеріїв відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) та Асоціації кардіологів України (2017). Використовували наступні критерії виключення: тяжкі порушення функції печінки, нирок, кардіогенний шок, набряк легень, тяжка супутня патологія.

Був проведений аналіз частоти реєстрації ускладнень, як-от рецидив ГІМ, поява РПІС, наявність ГЛШН на 5-у добу від початку захворювання, смерть, а також комбінована кінцева точка (рецидив ІМ, РПІС, ГЛШН на 5-у добу). Рецидив ІМ підтверджували при повторному виникненні за груднинного болю через понад 72 години від моменту розвитку ГІМ з підвищенням рівня МБ-КФК. Розвиток ангінозного больового синдрому з проявами ішемії міокарда на ЕКГ без підвищення кардіоспецифічних

ферментів розцінювали як РПКС.

У дослідження були включені 135 хворих на ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. За методом випадкової вибірки пацієнти були розподілені на 4 групи: до I були включені 26 осіб, яким була призначена комбінація 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу; II складалася з 24 пацієнтів, які приймали аторвастатин у дозі 40 мг; III включала 43 хворих, які вживали 80 мг аторвастатину; IV складалася з 42 осіб, яким була призначена комбінація 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу.

Тривалість віддаленого спостереження становила 90 днів. Кінцевою точкою вважалося настання ССС або розвиток повторного ІМ, проведення реваскуляризації міокарда методом аорто-коронарного шунтування чи стентування коронарних артерій, а також комбінована кінцева точка (розвиток повторного ІМ або смерть).

Хворі отримували стандартне лікування згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST.

Усім пацієнтам була проведена первинна ПТКА. Фармакоінвазивний підхід у досліджуваних групах не відрізнявся. Усі пацієнти отримували гепаринотерапію. Подвійна антитромбоцитарна терапія в усіх групах також не різнилася. Інгібітори ренін-альдостеронової системи приймали всі пацієнти. Нітрогліцерин внутрішньовенно достовірно частіше отримували хворі I та II груп, ніж III та IV: в I – 8 (30,7 %), II – 13 (54,1 %), III – 1 (2,33 %), IV – 1 (2,38 %). Бета-блокатори в середньому вживали 97 % пацієнтів, достовірних відмінностей між групами виявлено не було. При оцінці клініко-анамнестичних характеристик досліджуваних груп достовірних розбіжностей між групами не спостерігалось.

На тлі вживання комбінації аторвастатину й езетимібу був отриманий більш виражений ХСЗ ефект порівняно з монотерапією. Дана комбінація може бути використана в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним

ризиком у випадках неефективності або неможливості призначення максимальної дози статинів. На 90-у добу спостереження досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ в III і IV групах (високоінтенсивна ХСЗ терапія) було достовірно вищим, ніж у I і II (середньоінтенсивна ХСЗ терапія). 72 % пацієнтів, які приймали 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу, отримали рекомендовані значення ХС ЛПНЩ, цей рівень був навіть вищим, ніж у III групі (80 мг аторвастатину), де вказаних показників досягли 61 % хворих ($p < 0,05$). Більш інтенсивне зменшення ХС ЛПНЩ відбувалося в 61 % пацієнтів групи з застосуванням 80 мг аторвастатину, 72 % – 40 мг аторвастатину в комбінації з 10 мг езетимібу, що співпадає з результатами, які були отримані в дослідженні EXPLORER, в якому розувастатин приймали в дозі 40 мг, що знижував рівень ЛПНЩ на 57,1 %, а в комбінації з 10 мг езетимібу ефект вдалося підвищити до 69,8 %. При об'єднанні показників зменшення ХС ЛПНЩ нижче цільового рівня або 50 % більш виражений гіполіпідемічний ефект відзначався у хворих IV групи (40 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу) порівняно з пацієнтами I (10 мг аторвастатину + 10 мг езетимібу) і II (40 мг аторвастатину). Гіполіпідемічна ефективність низькодозової комбінації 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу порівняна з прийомом 40 мг аторвастатину, а також співставна з результатами проведених раніше досліджень, в яких застосування 10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу супроводжувалося зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 25-40 %. [27,165] Неочікувано в усіх групах було зареєстроване зменшення рівня ХС ЛПНЩ в межах 4-21 %, що вимагає подальшого вивчення. Отже, низькодозова комбінація 10 мг езетимібу та 10 мг статину щонайменше настільки ж ефективна, як 40 мг аторвастатину, але недостатня для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Комбінація 40 мг аторвастатину з 10 мг езетимібу показала високий рівень отримання цільових значень ліпідів, а в деяких категоріях пацієнтів навіть перевершила монотерапію аторвастатином у дозі 80 мг за впливом на зниження ліпідного спектра при мінімальному впливі на рівень ХС ЛПНЩ.

Відмінностей у розвитку КІН в групах спостереження знайдено не було. Середній відсоток розвинення КІН склав 4,4 %, що не відрізнялося від середнього показника КІН в інших КД і метааналізах. [125,126] Проте можна відмітити, що комбінація 10 мг аторвастатину й езетимібу гарно переносилася нирками, про що свідчать однакові рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації на 90-у добу, також вона викликала КІН в однаковому обсязі з активнішою монотерапією 40 та 80 мг аторвастатину.

Вивчаючи безпеку прийому аторвастатину в дозах 40 і 80 мг, а також комбінації 10 мг езетимібу з 10 та 40 мг аторвастатину, можна зробити висновки, що отримані результати не відрізняються від даних різних багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень (ASCOT-LLA, CARDS, MIRACL, PROVE-IT, TIMI-22, TNT, REVERSAL, IDEAL), а додавання езетимібу в дозі 10 мг не збільшує рівень безпеки на тлі потенціювання ХСЗ дії, що також було продемонстровано в IMPROVE-IT. [157-159,166] Також можливо відмітити гарну переносність з боку нирок і печінки. Комбінація аторвастатину й езетимібу може бути використана в пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком у випадках неефективності або неможливості призначення максимальної дози статинів. Також спостерігаються гарна переносність комбінації аторвастатину й езетимібу, незначне (не більш ніж у три рази) підвищення рівня трансаміназ, відсутність рабдоміолізу, а також достовірної різниці у відміні препарату.

Вивчаючи вплив ГЛТ на ППЗВ, відмітили, що в усіх групах її середній приріст був однаково зниженим, на тлі різної ГЛТ спостерігалася покращення середнього рівня ППЗВ. Досконально досліджуючи її зміни в різних пацієнтів, довели, що для поліпшення приросту ППЗВ у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST необхідно знижувати ХС ЛПНЩ до цільових рівнів $\leq 1,8$ ммоль/л вже в ранні терміни після захворювання. Пацієнти з гіперхолестеринемією в анамнезі також мають більший приріст ППЗВ на тлі прийому ХСЗ терапії на 90-у добу. Оскільки основним ефектом статинів є позитивний вплив на ліпідний спектр, відомо, що зниження рівня

ХС ЛПНЩ покращує функцію ендотелію. [152,153] Досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ на 90-у добу прискорює стабілізацію функції ендотелію, хоча в клінічних дослідженнях ендотеліальний ефект виявляється через 16 тижнів від початку лікування. [18]

Був проведений аналіз можливості розвитку ускладнень у ранньому госпітальному та постгоспітальному періодах залежно від різної інтенсивності ГЛТ. Ризик розвитку рецидивів ангінозних болів за 1-у добу в групі з середньоінтенсивною ГЛТ був у 8,5 разів вищим (95 % ДІ 1,02-70,2), у групі, яка приймає менш інтенсивну ГЛТ, частіше розвивалися РПІС (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, які вживали високоінтенсивну терапію, рідше виникали повторний ІМ + смерть (HR 6,8 (95 % ДІ 1,1-59,1)). Ці результати співпали з висновками, що були зроблені на підставі нещодавно завершеного дослідження SECURE-PCI, де високоінтенсивна терапія 80 мг аторвастатину у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST в 1-у добу захворювання з подальшим призначенням 40 мг на добу зменшувала ризик розвитку комбінованої кінцевої точки (смертність від усіх причин, гострий ІМ, інсульт і повторне коронарне втручання на 30-й день спостереження). [179]

Вивчаючи дані про проведені в різні проміжки часу ПТКА й ЕхоКГ, встановили, що після ангіографії коронарних судин і оцінки ступеня ураження було виконане стентування коронарної артерії з визначенням швидкості прохідності контрасту за інфарктзалежною артерією й оцінкою мікроциркуляції в зоні ураження. В 1 пацієнта (5 %) І групи не вдалося пройти оклюзію коронарної артерії, в 50 % осіб кровоток був відновлений на рівні TIMI 2, TIMI 3 й 1 відзначалися в меншому відсотку випадків (17 % і 33 %). У II групі відмічалось достатньо непогане відкриття інфарктзалежної коронарної артерії. TIMI 0 і 1 у цій групі не зустрічалися, а частіше діагностували TIMI 2 (73 %), рідше – TIMI 3 (27 %). У III групі після стентування достовірно частіше спостерігали повне відновлення коронарного

кровотоку на рівні TIMI 3 (63 %), рідше – TIMI 1 і 2 (19 % і 18 % відповідно), лише в 5 % випадків судина залишалася закритою. У IV групі поновлення коронарного кровотоку на рівні TIMI 3 зустрічалось в 52 %, практично в кожного третього пацієнта діагностували TIMI 2 (34 %), TIMI 0 і 1 спостерігалися досить рідко (5 % і 9 % відповідно). Враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що TIMI не залежить від статинотерапії або додавання до статинів езетимібу й є лише результатом механічного відкриття артерії. У I групі після реваскуляризації міокарда відзначався практично рівномірний розподіл відсотків відновлення тканинного кровотоку в зоні інфаркта. MBG 0 і 3 зустрічалися в 23 % випадків, MBG 1 і 2 – 27 %.

Незважаючи на досить непоганий кровоток, після стентування показники рівня тканинного кровотоку згідно з класифікацією TIMI в II групі були значно скромнішими. Найчастіше його спостерігали на рівні MBG 2 (40 %) і MBG 0 (33 %), значно рідше – MBG 1 і 3 (14 % і 13 % відповідно).

Відновлення гарного кровотоку після реваскуляризації в III групі збігалось з досить хорошим поновленням тканинного в зоні ураження. Дуже гарний кровообіг (на рівні MBG 3) діагностували в 57 % випадків. У меншій кількості зустрічався MBG 2 (22 %), дуже рідко – MBG 0 і 1 (11 % і 10 % відповідно).

На тлі досить гарного відкриття коронарного кровотоку в IV групі відзначався великий відсоток тканинного на рівні MBG 3 (43 %) та 2 (31 %), MBG 0 і 1 зустрічалися досить рідко (10 % і 16 % відповідно).

При порівнянні адекватності відновлення швидкості кровотоку після стентування було отримано, що в пацієнтів I групи воно було достовірно гіршим, ніж у II, III і IV групах ($p < 0,01$). Складається враження, що ступінь відкриття судини за шкалою TIMI не залежить від дози статину та додавання езетимібу, а є чисто технічною ознакою. Проте при розгляді хворих, які приймали високо- та середньоінтенсивну ГЛТ, спостерігається достовірна відмінність між рівнями TIMI 2 та 3, що найімовірніше зумовлене ступенем епікардіального кровотоку.

Порівняльна оцінка результатів лікування при 90-денному спостереженні в досліджуваних групах виявила достовірне зменшення частоти розвитку пізньої постінфарктної дилатації в III і IV групах на 15 % ($p < 0,05$), більш рідку (на 30 %) реєстрацію дилатації при проведенні високоінтенсивної ГЛТ порівняно з середньоінтенсивною ($p < 0,05$).

На тканинний кровоток процес зниження холестерину не впливає, оскільки це більш тривале лікування. Ймовірніше отримані результати можливо пояснити додатковими (плейотропними) ефектами статинів та езетимібу. У пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST, яким показане ургентне стентування, призначення на ранніх етапах високоінтенсивної статинотерапії та додавання до 40 мг аторвастатину 10 мг езетимібу не впливають на TIMI 1 і 2, але спостерігається покращення епікардіального кровотоку (TIMI 3-4), що може бути зумовлене кращим тканинним кровоотоком за шкалою MBG. Дані про вплив на феномен no-reflow також були отримані в інших дослідженнях з використанням високих доз аторвастатину, але дія комбінації 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу була вивчена недостатньо. [194] Одержаний результат можна пояснити потенціюванням плейотропного ефекту аторвастатину й езетимібу, а саме впливом на покращення функції ендотелію, зниження маркерів запалення, а саме СРБ, а також окислених форм ліпідів. [196-198] Саме ці механізми лежать в основі поліпшення феномена no-reflow і зменшення ризику розвитку дилатації ЛШ. [86]

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлене 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. 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Корицько ІН, Лагkuti ОТ, Кельмамбетова ЗР, Суркова СВ, Лазейкина ТИ, Акманова НМ. Применение агрессивной статинотерапии в лечении больных с острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 2013;(Дод 4, Матеріали XIV Нац. конгр. кардіологів України; 2013 Верес 18-20; Київ):163-4.
2. Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Деев АД, Соловьева ЕЮ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце: журн. для практикующих врачей. 2006;5(6):324-8.
3. Сергиенко ІВ. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;(1):57-66.
4. Приходько Т, підгот. Сім нових поглядів на статини. Медицина неотлож. состояний. 2017;(7):133-5.
5. Canavero I, Cavallini A, Perrone P, Magoni M, Sacchi L, Quaglini S, et al. Clinical factors associated with statins prescription in acute ischemic stroke patients: findings from the Lombardia Stroke Registry. BMC Neurol. 2014 Mar 21;14:53.
6. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник. Київ; 2016. 261 с.
7. Armitage J, Collins R, Bowman L et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019Feb;407-415.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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 Jul;32(14):1769-818.

9. Thompson PL. Clinical relevance of statins: instituting treatment early in acute coronary syndrome patients. *Atheroscler Suppl.* 2001 Feb;2(1):15-9.
10. Liem A, van Boven AJ, Withagen AP, Robles de Medina RM, Veeger NJGM, Tijssen JGP. Fluvastatin in acute myocardial infarction: effects on early and late ischemia and events: the FLORIDA Trial. *Circulation.* 2000;102(21):2672.
11. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Sibrafiban vs aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post-acute coronary syndromes. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002 Jun 19;287(23):3087-95.
12. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004 Sep 15;292(11):1307-16.
13. Долженко МН. Острый коронарный синдром: антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия. *Медицина неотлож. состояний.* 2008;(1):8-15.
14. Шумаков ВА, Бабий ЛН. Антитромбоцитарная терапия у больных с острым коронарным синдромом. *Укр. кардіол. журн.* 2007;(1):29-35.
15. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
16. Killingsworth LM. Plasma protein patterns in health and disease. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1979 Aug;11(1):1-30.
17. Sacks FM, Ridker PM. Lipid lowering and beyond: results from the CARE study on lipoproteins and inflammation. *Cholesterol and Recurrent Events.* Herz. 1999 Feb;24(1):51-6.
18. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr

4;285(13):1711-8.

19. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001 Jan 24-31;285(4):430-6.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
21. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol*. 2001 Apr 1;87(7):819-22.
22. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Mar;5(2):177-93.
23. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2016 Jul-Aug;68(4):539-51.
24. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1814-21.
25. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(15):1799-804.
26. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 1;96(5):611-6.
27. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLucca P, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the

Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J*. 2003 Nov;146(5):862-9.

28. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. 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;7(2):135-41.

29. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002 Winter;20(4):303-28.

30. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999 Jun 29;99(25):3227-33.

31. Барбараш ОЛ, Коломыцева ИС, Усольцева ЕН, Волюкова МА, Шибанова ИА, Сизова ИН, и др. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда. *Сердце: журн. для практикующих врачей*. 2013;12(5):287-94.

32. Барбараш ОЛ, Усольцева ЕН, Кашталап ВВ, Коломыцева ИС, Сизова ИН, Волюкова МА, и др. Роль субклинического воспаления в прогрессировании мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2014;54(8):19-25.

33. Бернс СА, Шмидт ЕА, Юхно ЕС, Нагирняк ОА, Хомякова ТА, Барбараш ОЛ. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2015;55(4):14-8.

34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.

35. Долженко ММ, Конопляник ЛІ, Лимар ЮВ, Волошенюк ІО. Особливості лікування пацієнтів з поліорганною патологією: застосування

блокаторів бета-адренорецепторів у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією та неалкогольною жировою хворобою печінки. Ліки України. 2012;(5):43-8.

36. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May;902:230-9.

37. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013 May 1;11:117.

38. Сумароков АБ, Кухарчук ВВ. Гиполипидемические и плеiotропные эффекты комбинации симвастатина и эзетимиба у больных с различными видами гиперлипидемий. *Терапевт. архив.* 2014;86(12):107-15.

39. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005. p. 1425-30.

40. Аничков НН. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии артериосклероза (атеросклероз). *Рус. врач.* 1915;14(8):184-6.

41. Szczepanski M. Elements of Virchow's triad in the prevention and treatment of venous thrombosis. *Pol Przegl Chir.* 2009;81(8):364-71.

42. Rokitansky C. A manual of pathological anatomy. Vol. 1. London: Sydenham Society; 1855. 410, [42] p.

43. Longenecker JB, Kritchevsky D, Drezner MK, editors. *Nutrition and biotechnology in heart disease and cancer.* New York: Plenum Press; 1995. x, 267 p.

44. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

45. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite

optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Feb;14(1):1-10.

46. Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*. 2013 Jun 1;2(2):59-62.

47. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010 Jul;53(7):1270-87.

48. van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2011 Oct 1;92(1):10-8.

49. Biasucci LM, Koenig W, Mair J, Mueller C, Plebani M, Lindahl B, et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(48):3687-90.

50. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913-9.

51. Ndrepepa G, Braun S, Tada T, Guerra E, Schunkert H, Laugwitz KL, et al. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014 Apr;15(3):131-6.

52. Nozue T, Fukui K, Yamamoto S, Kunishima T, Umezawa S, Onishi Y, et al. C-reactive protein and future cardiovascular events in statin-treated patients with angina pectoris: the extended TRUTH study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(9):717-25.

53. Gibson CM, Karpaliotis D, Kosmidou I, Murphy SA, Kirtane AJ, Budiu D, et al. Comparison of effects of bare metal versus drug-eluting stent implantation on biomarker levels following percutaneous coronary intervention for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2006 May 15;97(10):1473-7.

54. Abdi S, Rafizadeh O, Peighambari M, Basiri H, Bakhshandeh H.

Evaluation of the clinical and procedural predictive factors of no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention. *Res Cardiovasc Med*. 2015 May 23;4(2):e25414.

55. Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, Marechaux S, Broucqsault D, Hennache B, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts death or myocardial infarction but not target vessel revascularization or stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009 Jul-Sep;10(3):144-50.

56. Razzouk L, Muntner P, Bansilal S, Kini AS, Aneja A, Mozes J, et al. C-reactive protein predicts long-term mortality independently of low-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2009 Aug;158(2):277-83.

57. Iijima R, Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Berger PB, et al. Pre-procedural C-reactive protein levels and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart*. 2009 Feb;95(2):107-12.

58. Bibek SB, Xie Y, Gao JJ, Wang Z, Wang JF, Geng DF. Role of pre-procedural C-reactive protein level in the prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of longitudinal studies. *Inflammation*. 2015 Feb;38(1):159-69.

59. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, et al. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2008 May;29(10):1241-9.

60. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000 Aug;140(2):324-8.

61. Kim KH, Kim W, Kang WY, Hwang SH, Cho SC, Kim W, et al. The impact of ischemic time on the predictive value of high-sensitivity C-reactive protein in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated by

primary percutaneous coronary intervention. Korean Circ J. 2013 Oct;43(10):664-73.

62. Magadle R, Hertz I, Merlon H, Weiner P, Mohammedi I, Robert D. The relation between preprocedural C-reactive protein levels and early and late complications in patients with acute myocardial infarction undergoing interventional coronary angioplasty. Clin Cardiol. 2004 Mar;27(3):163-8.

63. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315.

64. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.

65. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.

66. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [Internet]. [cited 2018 Dec 22]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>

67. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

68. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Oct;25(10):1131-49.

69. Thakker D, Nair SR, Shukla H, Shaikh JS. Statin use and risk of developing diabetes in cardiovascular disease: systematic literature review and meta-analysis. *Value Health*. 2014 Nov;17(7):A478.
70. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):409-18.
71. Kohli P, Waters DD, Nemr R, Arsenault BJ, Messig M, DeMicco DA, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 3;65(4):402-4.
72. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006 Jun;11(2):105-12.
73. Cash J, Callender ME, McDougall NI, Young IS, Nicholls DP. Statin safety and chronic liver disease. *Int J Clin Pract*. 2008 Dec;62(12):1831-5.
74. Katz DH, Intwala SS, Stone NJ. Addressing statin adverse effects in the clinic: the 5 Ms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014 Nov;19(6):533-42.
75. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012 May-Jun;6(3):208-15.
76. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012-22.
77. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013 Dec;29(12):1553-68.
78. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*.

2014 Oct;96(4):470-6.

79. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005 Dec;19(6):403-14.
80. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2940-8.
81. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):567-72.
82. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S58-71.
83. Panza GA, Taylor BA, Dada MR, Thompson PD. Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: A summary of 3 investigations. *J Clin Lipidol.* 2015 May-Jun;9(3):351-6.
84. Knochel JP. Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "white collar rhabdomyolysis". *Kidney Int.* 1990 Oct;38(4):709-19.
85. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, et al. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci.* 2013 May 2;92(14/16):845-51.
86. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol.* 2010 May 10;633(1/3):62-70.
87. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug 4;66(5):495-507.
88. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J.

A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc.* 2005 May;80(5):587-95.

89. Turgeon RD, Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ. 2016 Guidelines for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease in adults by pharmacists. *Can Pharm J (Ott).* 2017 Jul 7;150(4):243-50.

90. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2017 May 25;3(2):89-94.

91. Grigore L, Raselli S, Garlaschelli K, Redaelli L, Norata GD, Pirillo A, et al. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):341-6.

92. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995 Feb 23;332(8):481-7.

93. Altun I, Oz F, Arkaya SC, Altun I, Bilge AK, Umman B, et al. Effect of statins on endothelial function in patients with acute coronary syndrome: a prospective study using adhesion molecules and flow-mediated dilatation. *J Clin Med Res.* 2014 Oct;6(5):354-61.

94. Settergren M, Bohm F, Ryden L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008 Jul;29(14):1753-60.

95. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1584-7.

96. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison

study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J*. 2005 Mar;149(3):464-73.

97. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.

98. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):485-510.

99. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1202-9.

100. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2383-9.

101. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):178-84.

102. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016 Apr 1;37(13):1024-33.

103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update

Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59.

104. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Internet]. [cited 2018 Dec 22]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

105. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. [cited 2018 Dec 22]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

106. Ad-hoc working group of ERBP. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4263-72.

107. James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance JP, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):673-85.

108. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):649-72.

109. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35

110. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.

111. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and

safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial). *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-82.

112. DeBakey ME, Gotto AMJr. *The living heart in the 21st century*. Amherst, N.Y.: Prometheus Books; 2012. 317 p.

113. Жарінов ОЙ, Єпанчінцева ОА, Шклянка ІВ, Курченко АІ, Тодуров БМ. Маркери запалення до і після аортокоронарного шунтування та ефективність статинів. *Кардіохірургія та інтервенц. кардіологія*. 2016;(1):5-12.

114. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):29-38.

115. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1644-8.

116. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 2;67(4):353-361.

117. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

118. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1916-22.

119. Лутай МИ, Лысенко АФ, Пономарева ГВ. Клинический опыт применения препарата Вабадин (симвастатин) для коррекции дислипидемии

в условиях клинической практики. Артер. гипертензия. 2009;(6):10-4.

120. Чернишов ВА. Подвійне блокування абсорбції та синтезу холестерину в корекції дисліпідемій. Укр. терапевт. журн. 2011;(1):97-101.

121. Cheng AY, Leiter LA. Clinical use of ezetimibe. Can J Clin Pharmacol. 2003 Winter;10 Suppl A:21A-5A.

122. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. Intern Med. 2008;47(13):1165-70.

123. Toth PP, Davidson MH. Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of dyslipidaemia. Expert Opin Pharmacother. 2005 Jan;6(1):131-9.

124. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. Ann Intern Med. 2006 Jul 4;145(1):21-9.

125. Tropeano F, Leoncini M, Toso A, Maioli M, Dabizzi L, Biagini D, et al. Impact of rosuvastatin in contrast-induced acute kidney injury in the elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Mar;21(2):159-66.

126. Bei WJ, Duan CY, Chen JY, Wang K, Liu YH, Liu Y, et al. Remote ischemic conditioning for preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions/coronary angiography: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Jan;21(1):53-63.

127. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, Biasucci LM, Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016 Aug;5(4):382-95.

128. El-Tamalawy MM, Ibrahim OM, Hassan TM, El-Barbari AA. Effect of combination therapy of ezetimibe and atorvastatin on remnant lipoprotein versus double atorvastatin dose in Egyptian diabetic patients. J Clin Pharmacol. 2018 Jan;58(1):34-41.

129. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the

relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373-6.

130. Мойбенко ОО, Сагач ВФ, Шаповал ЛМ, Соловійов АІ, Базілюк ОВ, Жукова АВ, та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця. *Фізіол. журн*. 1997;43(1/2):3-18.

131. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995 Dec;118 Suppl:S81-90.

132. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1998 Jul;32(1):25-32.

133. Taddei S. [Aging and endothelial function]. *Cardiologia*. 1997 Dec;42(12):1229-36. Italian.

134. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005 Feb;23(2):233-46.

135. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1899-906.

136. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2673-8.

137. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):191-6.

138. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation*.

2000 Nov 7;102(19):2434-40.

139. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23;315(17):1046-51.
140. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995 Feb 23;75(6):71B-4B.
141. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
142. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990 Jun;81(6):1762-7.
143. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010 May;459(6):1005-13.
144. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2854-61.
145. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1075-85.
146. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jan;300(1):H2-12.
147. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1314-9.
148. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996 Dec 1;78(11):1210-4.

149. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Luscher TF, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension*. 1995 Aug;26(2):327-31.
150. Parker BA, Tschakovsky ME, Augeri AL, Polk DM, Thompson PD, Kiernan FJ. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Sep;301(3):H1118-26.
151. Gibbons GH. Cardioprotective mechanisms of ACE inhibition. The angiotensin II-nitric oxide balance. *Drugs*. 1997;54 Suppl 5:1-11.
152. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1987 Dec;80(6):1808-11.
153. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):76-82.
154. Currie KD, McKelvie RS, Macdonald MJ. Brachial artery endothelial responses during early recovery from an exercise bout in patients with coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:591918.
155. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
156. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011 Jun;78(6):393-403.
157. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
158. Piorkowski JD Jr. Bayer's response to "potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis". *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2655-7.
159. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in

the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2473-81.

160. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy*. 2003 Dec;23(12):1663-7.

161. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III44-9.

162. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):271-8.

163. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-31.

164. Марцевич СЮ, Лерман ОВ, Кутищенко НП, Суворов АЮ. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):167-9.

165. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2409-15.

166. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 18;6(11).pii:e006901.

167. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-228.

168. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 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. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
169. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1643-50.
170. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008 Jan;14(1):37-44.
171. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):674-8.
172. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1272-8.
173. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):558-65.
174. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2157-63.
175. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-

segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Mar;3(3):332-9.

176. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1099-109.

177. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011 Apr 19;123(15):1622-32.

178. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(15):1494-8.

179. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Apr 3;319(13):1331-40.

180. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017 Nov 14;136(20):1908-19.

181. Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Lallemand R, Delomez M, Equine O, et al. Incident myocardial infarction and very late stent thrombosis in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 2;69(17):2149-2156.

182. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990 Apr;81(4):1161-72.

183. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA,

Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):68-75.

184. Otterstad JE, St John Sutton MG, Froeland GS, Holme I, Skjaerpe T, Hall C. Prognostic value of two-dimensional echocardiography and N-terminal proatrial natriuretic peptide following an acute myocardial infarction. Assessment of baseline values (2-7 days) and changes at 3 months in patients with a preserved systolic function. *Eur Heart J*. 2002 Jul;23(13):1011-20.

185. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brum J, Cusmano L, Krzeski P, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):15-20.

186. Ishii H, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2710-8.

187. Frey N, Linke A, Suselbeck T, Muller-Ehmsen J, Vermeersch P, Schoors D, et al. Intracoronary delivery of injectable bioabsorbable scaffold (IK-5001) to treat left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction: a first-in-man study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Dec;7(6):806-12.

188. Fertin M, Dubois E, Belliard A, Amouyel P, Pinet F, Bauters C. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 15;110(2):277-83.

189. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1071-80.

190. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate

statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.

191. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2007 Aug;93(8):914-21.

192. Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, Frei B, Carlson W, Rubenstein J, et al. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1747-55.

193. Zhou SS, Tian F, Chen YD, Wang J, Sun ZJ, Guo J, et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Mar;12(2):135-42.

194. Liu W, Zou Z, Jiang H, Li Q, Guo F, Wang Z, et al. Clinical effect of preoperative high-dose atorvastatin against no-reflow after PCI. *Exp Ther Med*. 2017 Jan;13(1):97-102.

195. Choi YH, Suh SH, Choi JS, Kim CS, Sim DS, Bae EH, et al. Triple vs. dual antiplatelet therapy in patients with acute myocardial infarction and renal dysfunction. *Circ J*. 2012;76(10):2405-11.

196. Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mugge A, Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome – effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology*. 2005;104(4):176-80.

197. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, Shah A, Bird S, Lin J, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 1;103(3):369-74.

198. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res*. 2009 May;153(5):217-23.

199. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65.
200. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):79-108.
201. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Белый ДА, Степура АА, и др. 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.
202. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.
203. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін 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.
204. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Степура АА, Кушнир СП, Белый ДА. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. *Медицина неотлож. состояний*. 2016;(1):131-6.
205. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркин ОИ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Укр. мед. часопис*. 2012;(4):111-6.
206. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobylyak VJ, et al. P4630. 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.

207. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Biliy D, et al. 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.

208. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. P1996. 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.

209. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркин ОИ. 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.

210. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.

211. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Степура АА, Белый ДА, и др. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоке 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.

212. Пархоменко АН, Иркин ОИ, 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.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Белый ДА, Степура АА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Кривчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность urgentной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):21-8.
2. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.
3. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін 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.
4. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Степура АА, Кушнир СП, Белый ДА. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. Медицина неотлож. состояний. 2016;(1):131-6.
5. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Иркин ОИ, Степура АА, Белый ДА. Новые подходы к гиполипидемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2012;(4):111-6.
6. Пархоменко АН, Степура АА, Лутай ЯМ, Белый ДА, Иркин ОИ. 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.

7. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир 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.
8. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Степура АА, Белый ДА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Крывчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровоток 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.
9. Пархоменко АН, Иркин ОИ, 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.
10. Parkhomenko AN, Lutay IA, Stepura AA, Irkin OI, Sokolov MJ, Kobyljak VJ, Kryvchun AS, Belyy DA. P4630. 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.
11. Shumakov O, Parkhomenko A, Stepura A, Irkin O, Lutay Y, Biliy 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.
12. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay IA, Stepura AA, Kushnir SP, Bilyy DA. P1996. 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.

Додаток Б

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 конгресів 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.).

Додаток В**ПРОІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА
ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ**

Я _____

(П.І.Б. пацієнта)

отримав(ла) інформацію про дослідження, в якому мені запропоновано взяти участь, і даю добровільну згоду на обстеження та лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України.

Я проінформований(на) в повному обсязі лікарем Степура А.О. про:

План обстеження:

1. С-реактивний білок кількісним методом, ліпідний профіль крові (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, ХС).
2. Ехокардіографічне дослідження з визначення параметрів лівого шлуночка серця.
2. УЗД плечової артерії з визначенням параметрів ендотеліальної функції.
3. Електрокардіограма з додатковими грудними відведеннями.

План лікування: лікування відбуватиметься відповідно до стандартів, які існують для лікування хворих з гострим коронарним синдромом зі стійким підйомом сегмента ST.

Дослідження, в якому я беру участь, не має за мету клінічні випробування медикаментозних засобів, усі призначені мені під час дослідження та по його закінченню препарати є зареєстрованими Українським фармакологічним центром та рекомендовані до використання відповідними українськими рекомендаціями, не містять підвищеного ризику для мого здоров'я та життя. Для мене є повністю зрозумілою мета, характер, методи та обсяг запланованого обстеження та лікування.

Я також ознайомлений(на) з планом запропонованого мені медикаментозного лікування і дією лікарських засобів, їх можливими побічними ефектами.

Я знаю, що на будь-якій стадії можу відмовитися від участі у даному дослідженні.

Я згодний(на) на можливу зміну медикаментозної терапії, тактики та методів лікування за умов обов'язкового інформування мене та роз'яснення причин такої зміни та побічних дій препаратів, що будуть призначені внаслідок такої заміни.

Я інформований(на) лікарем про відсутність ризику запропонованого мені обстеження та лікування, які, зважаючи на заплановані щодо мене заходи, є загалом загальноприйнятими та не носять експериментального характеру.

Я ознайомлений(на) з обсягом обстежень та планом візитів до лікаря, зобов'язуюсь дотримуватись цього плану, а за умови відмови від своєї подальшої участі у дослідженні – своєчасно повідомити про це лікаря.

Я дозволяю відповідно до плану лікування та обстеження або у випадку необхідності залучати до обстеження лікарів інших спеціальностей, середнього персоналу та інших співробітників лікувального закладу.

Я підтверджую, що обговорив(ла) і отримав(ла) повні відповіді на всі питання, що мені цікавили, мав(ла) достатньо часу на обміркування рішення про згоду на запропоноване обстеження та лікування.

Я інформований(на), що всі діагностичні заходи відповідають плану обстежень даного дослідження, яке проводиться безкоштовно.

Я можу звернутися до лікаря Степура А.О. з приводу будь-яких змін свого самопочуття впродовж проведення дослідження та отримати вичерпну консультацію.

Тим самим я доброю волею, без будь-якого тиску даю дозвіл лікарю Степура А.О. провести мені заплановане обстеження та на його основі підібрати оптимальне лікування.

Я підтверджую, що все вищеперераховане мною прочитане і повністю мені зрозуміло.

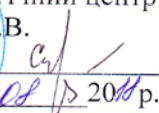
Я підписую цю згоду на основі мого волевиявлення.

Підпис пацієнта _____

Підпис лікаря _____

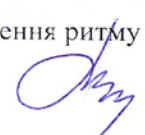
Додаток Г

Акти впровадження

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар
 Черкаського обласного
 кардіологічного центру
 Журба С.В.
 підпис 
 „10” „08” 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг та езетимібу 10 мг) хворим з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST для профілактики розвитку дилатації ЛШЛ після проведення ургентного стентування інфарктзалежної коронарної артерії.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.
3. **Джерело інформації: Стаття:** Пархоменко О.М., Іркін О.І., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Білий Д.О., Степура А.О., Соколов Ю.М., Соколов М.Ю., Кобиляк В.Ю., Кривчун А.С. Вплив різних режимів ліпідознижуючої терапії на ефективність ургентної реваскуляризації міокарда і розвиток ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.//Український кардіологічний журнал 1/2018.С.21-28
4. **Де впроваджено:** відділення гострої коронарної недостатності та порушення ритму Черкаського ОКЦ
5. **Строки провадження:** березень 2017 р. – лютий 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 158 випадки
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Хворі на ГКС після перенесеного стентування інфарктзалежної коронарної артерії призначення високоінтенсивної ГЛТ (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг та езетимібу 10 мг) впливає на зменшення дилатації ЛШЛ. У хворих які приймають високоінтенсивну гіполіпідемічну терапію дилатація розвивається в 10% випадків, а при призначенні середньоінтенсивної ГЛТ дилатація розвивається в 30% випадків, $p < 0,05$.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуюча відділенням гострої
 коронарної недостатності та порушення ритму
 Черкаського ОКЦ
 „10” „08” 2018 р. 

Прошак О.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КМКЛ №5

к.м.н. Юрченко О.В.



«08» 08 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг) хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.
3. **Джерело інформації:** Стаття - Пархоменко О.М., Іркін О. І., Лутай Я.М., Білий Д.О., Степура А.О.. Ефективність та безпека комбінованої гіполіпідемічної терапії езетиміба і аторвастатина у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. // Медицина невідкладних станів 3(58)/2014. С.19-27.
4. **Де впроваджено:** Відділення інфаркту міокарда та відновленого лікування
5. **Строки провадження:** травень 2017 р. – березень 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 194 випадки
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії пацієнтам з гострим інфарктом міокарду, може бути використана для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л в 65% випадків, або досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л або зменшення ХС ЛПНЩ більше ніж на 50% в 78% випадків.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням для хворих
на інфаркт міокарду з палатою
інтенсивної терапії

«08» 08 2018 р.

 проф. д.м.н. Батушкін В.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

ДУ «Науково-практичний
медичний центр дитячої
кардіології та кардіохірургії».

Клініка для дорослих.

Заступник директора з
кардіологічного профілю
проф.д.м.н. Руденко Н.М.

підпис _____

« 15 » 08 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

Пацієнтам з гострим коронарним синдром (ГКС) з елевацією сегмента ST, перед первинним перкутанним втручанням (ПКВ), рекомендовано призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг) для покращення міокардіального кровотоку та зменшення розвитку дилатації лівого шлуночка.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.

3. Джерело інформації: Стаття - Пархоменко О.М., Іркін О.І., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Білий Д.О., Степура А.О., Соколов Ю.М., Соколов М.Ю., Кобиляк В.Ю., Кривчун А.С. Вплив різних режимів ліпідознижуючої терапії на ефективність ургентної реваскуляризації міокарда і розвиток ремоделювання лівого шлуночка у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.// Український кардіологічний журнал 1/2018. С.21-8

4. Де впроваджено: відділенням рентген-хірургічної невідкладної допомоги

5. Строки провадження: травень 2017 р. – березень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 194 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: При призначенні високоінтенсивної ГЛТ, перед первинним ПКВ, відмічається зменшення розвитку синдрому no-reflow та зменшення дилатації лівого шлуночку на 90 добу спостереження.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням рентген-хірургічної
невідкладної допомоги.

« 15 » 08 2018 р.



Маньковский Г.Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. головного лікаря
Миколаївської обласної
клінічної лікарні
Романюк Н.М.
// « 12 » 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) пацієнтам з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST в залежності від вихідного значення АЛТ.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.
3. **Джерело інформації: Стаття:** Пархоменко О.М., Іркін О. І., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Білий Д.О., Степура А.О. Порівняльна оцінка ефективності і безпеки різних режимів ліпідознижуючої терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда. // Український кардіологічний журнал 5/2016. С.17-23
4. **Де впроваджено:** Кардіологічний центр МОКЛ
5. **Строки провадження:** травень 2017 р. – січень 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 152 випадки
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Пацієнтам з ГКС з елевацією сегмента ST, на фоні підвищеного рівня АЛТ, рекомендовано призначення високоінтенсивної ГЛТ в комбінації аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг для зменшення ризику гепатотоксичності.

Відповідальний за впровадження,
завідувач кардіологічним центром
Миколаївської обласної
клінічної лікарні



к.мед.н. Шабільянов О.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.



« 10 » 09 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг) хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST для досягнення цільових значень ХС ЛПНЦ.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.
3. **Джерело інформації** Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Степура АО, Іркін 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.
4. **Де впроваджено:** Відділ інфаркту міокарда та відновленого лікування
5. **Строки провадження:** травень 2017 р. – березень 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 94 випадки
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії може бути використана для досягнення цільових значень ХС ЛПНЦ < 1,8 ммоль/л покращення функції ендотелію та зменшення ускладнень в госпітальному періоді.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділом інфаркту міокарда
та відновлюваного лікування
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

« 10 » 09 2018 р.

к.м.н. Щербак Я.Ю.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.



« 05 » 09 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатин 80 мг або комбінація аторвастатину 40 мг з езетимібом 10 мг) хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST для покращення перебігу лікування в госпітальному періоді.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Степура А.О.

3. Джерело інформації: Стаття - Пархоменко О.М., Іркін О. І., Лутай Я.М., Кушнір С.П., Білий Д.О., Степура А.О. Порівняльна оцінка ефективності і безпеки різних режимів ліпідознижуючої терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда. // Український кардіологічний журнал 5/2016. С.17-23

4. Де впроваджено: Відділ реанімації та інтенсивної терапії

5. Строки провадження: березень 2017 р. – лютий 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 62 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Призначення високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії може бути використана для зменшення розвитку гострої лівошлуночкової недостатності, рецидивів ангінозних болів, розвитку ранньої післяінфарктої стенокардії.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділом реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

« 05 » 09 2018 р.

к.м.н. Кушнір С.П.