



В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, А. О. Алферов

## Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, тромболітична терапія, статини.

У 67 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії вивчили клінічний перебіг, коагуляційний та агрегаційний гемостаз, структурно-функціональні показники серця для визначення оптимального режиму дозування статинів. У хворих, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, відзначили легший перебіг захворювання, меншу частоту виникнення ускладнень, зниження згортальної здатності крові та вищу толерантність до фізичного навантаження на тлі збільшення потужності глобальної систолічної функції лівого шлуночка.

## Выбор оптимального режима дозирования статинов у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии

В. Д. Сиволап, С. М. Киселев, А. А. Алферов

У 67 больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии изучали клиническое течение, коагуляционный и агрегационный гемостаз, структурно-функциональные показатели сердца для определения оптимального режима дозирования статинов. У больных, получавших средне- и высокодозовые режимы дозирования статинов, отметили более легкое клиническое течение заболевания, меньшую частоту возникновения осложнений, снижение свертывающей способности крови и более высокую толерантность к физической нагрузке на фоне увеличения мощности глобальной систолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, статины.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 5–7

## Selecting of statins optimum dosage regimen in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

V. D. Syvolap, S. M. Kyselov, A. A. Alferov

In 67 patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy were included into the study. Clinical symptoms, coagulation and aggregation status, structural and functional parameters of the heart were studied to determine the optimal dosing regimen of statins. Patients treated by high- and medium-dosing regimens of statins noted mild clinical course of the disease and higher exercise tolerance. Lower incidence of complications, reduced blood coagulation abilities were detected on the background of increasing of the power of the global left ventricular systolic function.

**Key words:** Q-wave myocardial infarction, thrombolytic therapy, statins.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 5–7

Серцево-судинні захворювання нині є основною причиною смертності в Україні [1]. Незважаючи на пріоритетну роль ангіопластики в лікуванні гострого Q-інфаркту міокарда (Q-ІМ), що продемонстровано під час останніх клінічних випробувань [2], в умовах нашої країни не втрачає актуальності фармакологічна реканалізація інфаркт-зумовленої артерії, тобто тромболітична терапія (ТЛТ) [4]. Однак при проведенні ТЛТ не вдається досягти у багатьох випадках оптимальної реперфузії міокарда, що зумовлює активний пошук факторів, котрі підвищують ефективність призначення ТЛТ, і медикаментів, що здатні покращити перебіг Q-ІМ [6,7]. У цьому контексті стабілізація атеросклеротичного процесу є пріоритетним завданням після ТЛТ у хворих на гострий Q-ІМ [4,5]. Плеотропні ефекти статинів дали можливість обґрунтувати раннє призначення препаратів цієї групи хворим після ТЛТ, але існують певні розбіжності щодо дози, яку доречно призначати за таких умов [3,6].

### Мета роботи

Вивчити вплив різних режимів дозування статинів на клінічний перебіг, особливості коагуляційно-агрегаційного гемостазу, внутрішньосерцевої гемодинаміки та частоту

виникнення ускладнень у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда лівого шлуночка після тромболітичної терапії.

### Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 67 пацієнтів (43 чоловіки і 24 жінки), середній вік – 64,5±7,2 року, що надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» з діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих призначали за Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q) від 03.11.2011 р.

Усі хворі отримали тромболітичну терапію із включенням стрептокінази та базисну терапію, що передбачала призначення статинів, антикоагулянтів (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагрегантів (аспірин і клопидогрель), бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ у цільових дозах, нітратів за потреби. Залежно від режиму дозування статинів хворих розподілили на групи: перша (18 осіб) – низькодозовий режим (аторвастатин 20 мг/добу або



розувастатин 10 мг/добу), друга (27 осіб) – середньодозовий (аторвастатин 40 мг/добу або розувастатин 20 мг/добу), третя (22 особи) – високодозовий (аторвастатин 80 мг/добу або розувастатин 40 мг/добу). Групи співвідносні за віком, статтю хворих та наявністю у них супутніх захворювань.

Усім пацієнтам виконали клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ на 5 добу та 6-хвилинний тест ходьби наприкінці лікування (14 доба). ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері My Lab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні й гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) серця. Показники агрегації тромбоцитів оцінювали на двоканальному лазерному агрегометрі AP2110 (ЗАО «СОЛАР», Білорусь). Як індуктор агрегації використовували адреналін. Вивчали ступінь (%), швидкість (% за хв) і час агрегації (хв).

Статистично результати опрацьовували на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описову статистику наведено у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху –  $Me (Q_{25} - Q_{75})$ . Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні і Вілкоксона, достовірними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ . Для визначення характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

### Результати та їх обговорення

При клінічному аналізі (табл. 1) у другій та третій групах у порівнянні з першою виявили суттєво меншу кількість ангінозних нападів на добу (на 56,3%,  $p < 0,05$  і 62,5%,  $p < 0,05$  відповідно), тривалість ангінозного болю (на 68,9%,  $p < 0,05$  і 62,1%,  $p < 0,05$  відповідно); у третій групі суттєво менше було пацієнтів із важкою гострою серцевою недостатністю (на 38,7%,  $p < 0,05$ ) та шлуночковими порушеннями ритму (на 45,5%,  $p < 0,05$ ). Протягом 6-хвилинного тесту ходьби пацієнти третьої групи пройшли більшу дистанцію, ніж хворі першої та другої груп (на 18,3%,  $p < 0,05$  і 16,8%,  $p < 0,05$  відповідно).

Таблиця 1

#### Клінічна характеристика хворих

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=27)	3 група (n=22)
Кількість нападів стенокардії/добу	3,2±0,32	1,4±0,43*	1,2±0,28*
Тривалість ангінозного болю, днів	2,9±0,12	0,9±0,27*	1,1±0,16*
Killip III–IV, %	22,2%	18,5%	13,6%*
Шлуночкові аритмії, %	16,7%	14,8%	9,1%*
6-хвилинний тест ходьби, м	325±3,5	331±6,9	398±2,3**

Примітки: \* – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ( $p < 0,05$ ); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ( $p < 0,05$ ).

Виявлені дані вказують, що пацієнти, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, мали менші клінічні прояви ішемічної хвороби серця, перебіг захворювання був легшим, частота виникнення ускладнень перебігу була меншою, толерантність до фізичного навантаження збільшувалась при застосуванні високих доз статинів.

Вивчення коагуляційного гемостазу (табл. 2) продемонструвало, що протромбін у третій групі нижчий, ніж у першій і другій групах (на 13,1%,  $p < 0,05$  і 29,2%,  $p < 0,05$  відповідно), як і фібриноген (на 10,2%,  $p < 0,05$  і 10,5%,  $p < 0,05$  відповідно). Ступінь агрегації тромбоцитів у першій групі виявився вищим, ніж у другій і третій групах (на 15,5%,  $p < 0,05$  і 21,0%,  $p < 0,05$  відповідно), швидкість агрегації була суттєво більшою у першій групі, ніж у третій (на 26,7%,  $p < 0,05$ ), а час агрегації – значно менший (на 16,2%,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

#### Характеристика системи гемостазу

Показник	1 група (n=18)	2 група (n=27)	3 група (n=22)
Коагуляційний гемостаз			
Протромбін, %	93,1±3,1	106,4±2,4	82,3±1,9**
Фібриноген, г/л	3,36±0,05	3,37±0,07	3,05±0,06**
Гематокрит, од.	0,43±0,04	0,43±0,12	0,46±0,2
Власна ретракція, %	35,4±7,5	33,2±4,6	36,8±3,2
Сумарна ретракція, %	58,4±4,8	50,9±2,8	56,3±4,1
Агрегація тромбоцитів			
Ступінь, %	52,8±0,5	44,6±0,7*	41,7±1,0*
Час, хв	6,8±0,7	7,5±0,6	7,9±0,3*
Швидкість, % за хв	27,7±0,6	23,4±0,5	20,3±0,3*

Примітки: \* – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою ( $p < 0,05$ ); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою ( $p < 0,05$ ).

Такі особливості, ймовірно, віддзеркалюють плеотропні ефекти статинів щодо зниження згортальної здатності крові на рівні як коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу.

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

Крім того, у другій і третій групах у порівнянні з першою виявлено більші значення швидкості кровотоку під час раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (на 25,5%,  $p < 0,05$  і 46,8%,  $p < 0,05$  відповідно) і співвідношення



Таблиця 3

## Структурно-функціональні показники серця

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

Примітки: \* – розбіжності достовірні у порівнянні з першою групою (p<0,05); # – розбіжності достовірні у порівнянні з другою групою (p<0,05).

## Список літератури

1. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітико-статистичний посібник / [за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К., 2013. – 240 с.
2. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients / E. Boersma // Eur. Heart J. – 2006; 27: 779 – 88.
3. Briel M. Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients / M. Briel, N. Vale, G.G. Schwartz [et al.] // Int J. Cardiol. – 2011. – Online First.
4. Halvorsen S. The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention / S. Halvorsen, K. Huber // Thromb. Haemost. – 2011; 105: 390 – 5.
5. Hulten E. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials / E. Hulten, J.L. Jackson, K. Douglas [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – V. 166. – P. 1814–1821.
6. Morrissey R.P. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? / R.P. Morrissey, G.A. Diamond, S. Kaul // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – V. 54. – P. 1425–1433.
7. Vale N. Statins for acute coronary syndrome / N. Vale, A.J. Nordmann, G.G. Schwartz [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – №6:CD006870.

## Відомості про авторів:

Сиволап В.Д., д. мед. н., професор, зав каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет.  
Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kiselyv@bk.ru.  
Алферов А.О., студент V курсу медичного факультету, Запорізький державний медичний університет.

швидкостей трансмітрального кровотоку (на 69,0%, p<0,05 і 82,1%, p<0,05 відповідно) на тлі менших значень швидкості кровотоку під час систоли передсердь (на 38,5%, p<0,05 і 21,2%, p<0,05 відповідно), часу уповільнення трансмітрального кровотоку (на 21,3%, p<0,05 і 18,9%, p<0,05 відповідно) та часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (на 32,8%, p<0,05 і 18,5%, p<0,05 відповідно). Це свідчить про більшу вираженість порушень діастолічної функції ЛШ на тлі низькодозових режимів лікування статинами.

## Висновки

Пацієнти, які отримували середньо- і високодозові режими лікування статинами, мали менші клінічні прояви ішемічної хвороби серця, легший перебіг захворювання, меншу частоту виникнення ускладнень.

При застосуванні середніх і високих доз статинів спостерігається зниження згортальної здатності крові на рівні як коагуляційної, так і агрегаційної ланки гемостазу.

При застосуванні високих доз статинів у підгострому періоді Q-інфаркту міокарда встановлено вищу толерантність до фізичного навантаження на тлі збільшення потужності глобальної систолічної функції ЛШ.

Використання низькодозових режимів лікування статинами супроводжується більш вираженими порушеннями діастолічної функції ЛШ.

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

## References

1. Kovalenko, V. M. & Kornatskii V. M. (Eds.) (2013) *Rehionalni medyko-sotsialni problemy khvorob systemy krovoobihhu. Dynamika ta analiz [Regional medical and social problems of cardiovascular system diseases. Dynamics and analysis. Analytic statistic textbook]*. Kyiv [in Ukrainian].
2. Boersma E. (2006). Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*, 27(7), 779–788.
3. Briel M., Vale, N., Schwartz, G. G. & [et al.] (2011) Updated evidence on early statin therapy for acute coronary syndromes: Meta-analysis of 18 randomized trials involving over 14,000 patients. *Int J. Cardiol.* Online First.
4. Halvorsen, S., & Huber, K. (2011). The role of fibrinolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Thrombosis and haemostasis*, 105(3), 390–395.
5. Hulten, E. (2006). The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*, 166(17), 1814–1821.
6. Morrissey, R. P. & Diamond, G. A., Kaul S. (2009) Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54, 1425–1433.
7. Vale N., Nordmann A. J., Schwartz, G. G. & [et al.] (2011) Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 6:CD006870.

Поступила в редакцію 17.03.2014 г.