

Вплив ранньої ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на функцію ендотелію у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

О.М. Пархоменко, А.О. Степура, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, Д.О. Білий

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска”
НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити вплив різних режимів ліпідознижувальної терапії на зміни функції ендотелію в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 135 пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з діагнозом ГІМ з елевацією сегмента ST у перші 12 год (у середньому $(4,7 \pm 1,0)$ год) від появи симптомів захворювання. Методом конвертів пацієнтів розділили на 4 групи, яким відразу при госпіталізації і до проведення реваскуляризації – черезшкірного коронарного втручання – призначали ліпідознижувальну терапію. До 1-ї групи увійшло 26 осіб, яким призначали комбінацію аторвастатину в дозі 10 мг та езетимібу – 10 мг, до 2-ї – 24 пацієнти, що приймали аторвастатин у дозі 40 мг, до 3-ї – 43 хворих, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, до 4-ї – 42 пацієнти, яким призначили комбінацію аторвастатину в дозі 40 мг і езетимібу – 10 мг. Базисну терапію формували відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів і національних протоколів діагностики. Групи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками і методами лікування. Визначення реактивної гіперемії за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ПЗВД) проводили в 1-шу, на 10-ту та 90-ту добу від початку захворювання.

Результати та обговорення. Застосування високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії з використанням аторвастатину в дозі 80 мг (3-тя група) і аторвастатину в дозі 40 мг та езетимібу в дозі 10 мг (4-та група) мало більший ліпідознижувальний ефект порівняно із середньоінтенсивною терапією (1-ша та 2-га групи) у динаміці спостереження. У пацієнтів 3-ї групи реєстрували зменшення середнього рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) на 10-ту та 90-ту добу, а його зниження досягало значень, нижчих за рекомендовані, – $(1,75 \pm 0,11)$ ммоль/л. У 4-й групі на 10-ту добу також реєстрували статистично значуще зниження ХСЛПНЩ, а до 90-ї доби він становив $1,55$ ммоль/л. Середнього рівня ХСЛПНЩ, нижчого за цільовий, було досягнуто тільки в 3-й і 4-й групах. Нормалізацію функції ендотелію (приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД понад 10%) статистично значуще частіше реєстрували в пацієнтів, які досягли на 90-ту добу цільового рівня ХСЛПНЩ менше $1,8$ ммоль/л.

Висновки. Для нормалізації функції ендотелію (приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД) при проведенні ліпідознижувальної терапії у хворих, які перенесли ГІМ, необхідно досягнення цільових значень ХСЛПНЩ до 90-ї доби захворювання, що можливо лише при проведенні високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії. Відсутність поліпшення функції ендотелію під час спостереження у сталої кількості хворих дозволяє припустити наявність додаткових, можливо генетичних, факторів, на які не впливають застосовані методи лікування.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, ендотелій, ліпідознижувальна терапія, аторвастатин, езетиміб.

Ендотелій судин відіграє важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу. У 1980 р. R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki вперше продемонстрували роль ендотелію в регуляції артеріального судинного тонусу [13]. Порушення функції ендотелію в атеросклеротично змінених артеріях у відповідь на внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну вперше виявили А. Selvini та співавтори у 1986 р. [8]. Ці дослідження стали основою нового розуміння атеросклерозу, який до цього розглядали виключно як морфологічне захворювання. Уперше було приділено увагу функціональним виявам атеросклерозу, таким як парадоксальна вазоконстрикція на введення вазодилатувальних речовин, в основі якої лежить глибоке порушення функції ендотелію. Пізніше були розроблені нові, менш інвазивні, методики для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції, в яких як сурогатний маркер функціонального стану ендотелію частіше використовували функцію артерій плеча та передпліччя [4, 7, 25].

На цей час розроблено багато методів оцінювання функції ендотелію. Кожен із них має свої переваги й недоліки. В їх основу покладено єдиний принцип – здорові артерії (коронарні або плечові) відповідають на реактивну гіперемію (потокозалежна вазодилатація, ПЗВД) або інтраартеріальне введення ендотеліязалежних вазодилатувальних речовин (ацетилхолін, брадикінін або серотонін) розширенням, що обумовлено вивільненням оксиду азоту та/або інших вазодилатувальних речовин з ендотеліальних клітин [9, 24]. Завдяки синтезу ендотеліязалежних факторів констрикції і релаксації контролюються тонус судинної стінки, тромбоутворення, клітинна проліферація і атерогенез [3, 13].

Уже досить добре вивчені особливості порушень вазорегуляторної функції ендотелію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією, курінням, цукровим діабетом [3, 15, 26, 29]. Ендотеліальна дисфункція (перша ланка в патофізіології кардіоренального континууму, в основі якого лежить ураження судин, що прогресує і яке посилюється дією факторів ризику) призводить до розвитку ниркової недостатності, а також до збільшення кількості серцево-судинних загострень після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [1, 8, 37].

Дисфункція ендотелію пов'язана з дефіцитом синтезу оксиду азоту – найважливішого чинника-регулятора судинного тонусу, від якого залежать структурні зміни судинної стінки. Ендотелій нормально функціонує, безперервно виробляючи оксид азоту. Це необхідно для підтримання нормального базального тонусу судин [3, 26, 31, 36]. В умовах патології подібна ендотеліязалежна вазодилатація знижена або взагалі відсутня. Утім реак-

ція на різні судинні проби обумовлена як функціональним статусом артерій, так і станом артерій резистивного типу на рівні мікроциркуляції [24].

Останнім часом проба з ПЗВД плечової артерії завдяки неінвазивності стала однією з найбільш використовуваних методик для визначення ендотеліальної функції [11]. Позитивними характеристиками цієї методики є її прогностична цінність, легкість використання в динаміці, низька вартість і відсутність додаткового ризику для пацієнта. Серед основних недоліків проби можна виділити необхідність ретельної підготовки пацієнта і залежність від оператора [8, 11, 18]. ПЗВД визначає здатність артерій відповідати вивільненням ендотеліального оксиду азоту при реактивній гіперемії (потокозалежне вивільнення) після 5-хвилинної оклюзії плечової артерії манжеткою для вимірювання артеріального тиску. Цю пробу вперше використали *in vivo* D.S. Celermajer та співавтори [4]. Пізніше було показано, що зміни діаметра плечової артерії при проведенні проби з ПЗВД в основному реалізуються за рахунок NO-залежних механізмів, хоча також можуть брати участь інші фактори вазодилатації [21, 22, 23, 39].

Мета роботи – оцінити вплив різних режимів ліпідознижувальної терапії на зміни функції ендотелію в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 135 пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з діагнозом ГІМ з елевацією сегмента ST у перші 12 год (у середньому $(4,7 \pm 1,0)$ год) від появи симптомів захворювання. Діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних обстежень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України.

У дослідження не залучали пацієнтів з гострими інфекційними запальними захворюваннями, серцевою недостатністю ІБ–ІІІ стадій, інсультом, а також тяжкими супутніми захворюваннями (онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, неконтрольований цукровий діабет, виражена ниркова, печінкова недостатність).

Хворі не отримували статини до розвитку ГІМ. Методом конвертів пацієнти були розділені на чотири групи. До 1-ї групи увійшло 26 осіб, яким призначали комбінацію аторвастатину в дозі

Таблиця 1

Лікування хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
Фармакоінвазивна 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 ангіотензинперетворювального 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 %)
Бета-адреноблокатори	26 (100 %)	23 (95,8 %)	42 (97,67 %)	41 (97,62 %)
Кверцетин (внутрішньовенна форма)	26 (100 %)	24 (100 %)	43 (100 %)	42 (100 %)

10 мг й езетимібу в дозі 10 мг, до 2-ї – 24 пацієнти, що приймали аторвастатин у дозі 40 мг, до 3-ї – 43 хворих, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, до 4-ї – 42 пацієнти, яким призначили комбінацію аторвастатину в дозі 40 мг і езетимібу – 10 мг.

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

Обов'язковими умовами проведення ПЗВД у 1-шу добу були: клінічно стабільний стан пацієнта, відсутність ознак вираженої гострої серцевої недостатності (набряк легенів або кардіогенний шок) та інфузії нітропрепаратів в останні 3 год. Усі пацієнти, залучені в дослідження, на 10-ту та 90-ту добу не вживали їжу, напої, що містять алкоголь, кофеїн або поліфеноли, не курили протягом мінімум 6 год та не застосовували пероральні нітропрепарати упродовж щонайменше 24 год до дослідження.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням таблиць Microsoft Excel 2010 і статистичних програм SPSS (версія 12, США). Статистичну значущість відмінностей визначали на основі t-критерію Стьюдента. Для порівняння показників відносних часток у групах використовували парний критерій Вілкоксона. Різницю показників при $p < 0,05$ вважали статистично значущою. Результати представляли у вигляді $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Дані щодо лікування пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в *табл. 1*.

Загальна кількість реперфузійних методик у всіх групах статистично значуще не відрізнялася. Фармакоінвазивний підхід у лікуванні хворих, тобто застосування тромболітичної терапії, після якої проводили іннерваційне втручання, у всіх групах теж не відрізнявся. Усі пацієнти отримували гепаринотерапію. Подвійна антитромбоцитарна терапія в усіх чотирьох групах також не відрізнялася. Інгібітори ренін-альдостеронової системи приймали всі пацієнти всіх груп. У 1-й і 2-й групах хворі статистично значуще частіше отримували нітрогліцерин внутрішньовенно, ніж у 3-й та 4-й: у 1-й – 8 (30,7 %), 2-й – 13 (54,1 %), 3-й – 1 (2,33 %), 4-й – 1 (2,38 %). Бета-адреноблокатори одержували 100 % пацієнтів 1-ї групи, 95,8 % – 2-ї, 97,67 % – 3-ї, 97,62 % – 4-ї (хворим призначали бісопролол і карведилол), статистично значущих відмінностей за частотою призначення β -адреноблокаторів у групах не було.

Для визначення індексу маси тіла використовували антропометричні показники: хворим вимірювали зріст, масу тіла.

Клініко-анамнестичну характеристику досліджуваних хворих з ГІМ представлено в *табл. 2*.

Пацієнти 3-ї групи були молодшими порівняно з іншими, проте різниця не була статистично

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних хворих

Показник	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
Вік, роки	56,0±1,8	57,0±1,8	54,0±1,4	56,0±1,6
Чоловіки	21 (81 %)	21 (83,3 %)	37 (86 %)	35 (83 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,67±0,51	28,61±0,72	28,53±0,71	28,53±0,62
Гіперхолестеринемія в анамнезі	3 (11,5 %)	2 (8,3 %)	4 (9,3 %)	4 (9,5 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	9 (34 %)	5 (21 %)	8 (18 %)	10 (23 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	1 (3,8 %)	2 (8,3 %)	5 (11,6 %)	2 (5 %)
ХСН в анамнезі	2 (7,69 %)	3 (12,5 %)	1 (2,33 %)	1 (2,38 %)
Артеріальна гіпертензія	18 (69,2 %)	15 (62,5 %)	29 (67 %)	28 (68 %)
Цукровий діабет	3 (12,5 %)	1 (5 %)	3 (7 %)	6 (14,2 %)
ПТКА в анамнезі	3 (11,54 %)	2 (7,41 %)	2 (4,65 %)	2 (4,76 %)
АКШ в анамнезі	0	0	1 (3,85 %)	0 (0 %)
Передня локалізація ГІМ	13 (50 %)	14 (58 %)	26 (61 %)	27 (64 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Статистично значущої різниці показників між групами не виявлено. ХСН – хронічна серцева недостатність; ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика; АКШ – аортокоронарне шунтування.

значущою (див. табл. 2). Більшість пацієнтів в усіх групах були чоловічої статі. Індекс маси тіла в усіх групах у середньому не відрізнявся. Більше курців було в 4-й групі (59 %), у 3-й – 55,8 %, у 1-й і 2-й – по 50 %. Оцінюючи час від початку захворювання до госпіталізації, виявили, що він був меншим у пацієнтів 4-ї групи (в середньому 4,14 год), у хворих 2-ї групи становив 4,42 год, 3-ї – 4,78 год, 1-ї – 5,06 год.

До госпіталізації стабільну стенокардію напруження найчастіше спостерігали у хворих 1-ї групи (34 %), дещо рідше – в 4-й і 2-й (відповідно у 23 та 21 %), найрідше – в 3-й (18 %). Пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом було більше в 3-й (11,6 %) і 2-й (8,3 %) групах, значно менше – в 1-й і 4-й (відповідно 3,8 і 5 %). ХСН частіше реєстрували в 2-й групі (12,5 %), майже вдвічі рідше – в 1-й (7,69 %) і значно менше в 3-й і 4-й (відповідно 2,33 та 2,38 %). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі частіше реєстрували в 1-й групі (69,2 %). Пацієнтів із супутнім цукровим діабетом було більше в 4-й і 1-й групах (відповідно 14,2 і 12,5 %), у 2-й і 3-й – відповідно 5 і 7 %. Хворих, які раніше перенесли ПТКА, було більше в 1-й групі (11,54 %). Один пацієнт 3-ї групи в анамнезі переніс АКШ. Переважно передню локалізацію інфаркту міокарда спостерігали у 2-й, 3-й та 4-й групах (відповідно у 58; 61 та 64 % осіб), у 1-й – у 50 % (див. табл. 2).

За результатами дослідження в пацієнтів з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з ПЗВД протягом 1-ї доби захворювання у всіх групах з подальшим збільшенням цього показника в динаміці спостереження. На 10-ту та 90-ту добу спостереження показники статистично значуще не відрізнялися між групами (табл. 3). Поліпшення стану ендотелію, можливо, було пов'язано з тим, що пацієнти приймали як холестеринознижувальну терапію, так і інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, здатні вплинути на обмін оксиду азоту [30], а також на зменшення рівня гострого стресу.

У динаміці госпітального періоду в пацієнтів 1-ї групи, які приймали комбінацію аторвастатину (10 мг) та езетимібу (10 мг), на 10-ту добу реєстрували статистично значуще збільшення ПЗВД (на 25,4 %).

У низці праць із вивчення ПЗВД у пацієнтів з ішемічною хворобою серця показано, що медіана приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД має прогностичне значення, тому приріст на 20 %, а також погіршення на 20 % були прийняті як граничний показник і в нашому дослідженні [16]. Поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД (зростання більш ніж на 20 % від початкового

Таблиця 3

Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження ($M \pm m$)

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
1-ша	6,7±1,4	6,8±1,4	6,6±1,5	7,1±1,6
10-та	8,4±1,9*	9,1±1,8*	8,5±1,7*	9,4±2,1*
90-та	9,7±1,8*	9,1±1,8*	8,8±2,1*	8,7±2,1*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у 1-шу добу ГІМ ($p < 0,001$).

Таблиця 4

Динаміка приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження

Динаміка ПЗВД	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
10-та доба				
Менше –20 %	10 (39 %)	9 (45 %)	8 (25 %)	12 (31 %)
Від –20 % до +20 %	7 (26 %)	1 (5 %)*	5 (16 %)	7 (18 %)
Понад +20 %	9 (35 %)	10 (50 %)	18 (59 %)*	19 (51 %)
90-та доба				
Менше –20 %	8 (38 %)	5 (38 %)	9 (32 %)	14 (38 %)
Від –20 % до +20 %	3 (14 %)	2 (16 %)	4 (14 %)	4 (12 %)
Понад +20 %	10 (48 %)	7 (50 %)	15 (54 %)	18 (50 %)

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі ($p < 0,05$).

рівня) спостерігали у 49 % випадків, відсутність змін (приріст у межах менше 20 % від початкового) – у 16 %. При спостереженні в постгоспітальний період на 90-ту добу зниження приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД зафіксовано у 36 % випадків, поліпшення – у 50 %, не виявлено змін – у 14 % (табл. 4).

При дослідженні приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у госпітальний період у 45 % пацієнтів 2-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг) спостерігали його зменшення, у 50 % – поліпшення, у 5 % – відсутність змін. На 90-ту добу поліпшення відзначалося у 50 % осіб, погіршення – у 38 %, відсутність динаміки – у 16 %.

У пацієнтів 3-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 80 мг) при проведенні проби з ПЗВД у госпітальний період у 59 % випадків відзначено поліпшення приросту діаметра плечової артерії, у 25 % – погіршення, у 16 % – відсутність змін. У

ранній постгоспітальний період поліпшення відзначали у 54 % осіб, погіршення – у 32 %, не виявлено змін – у 14 %.

У пацієнтів 4-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг та езетиміб у дозі 10 мг) у госпітальний період у 51 % хворого відзначено поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД, у 31 % – погіршення, у 18 % – відсутність динаміки. У постгоспітальний період на 90-ту добу поліпшення результатів проби зафіксовано в 50 % випадків, погіршення – у 38 %, відсутність динаміки – у 12 %. Статистично значущих відмінностей між групами в госпітальний період на 10-ту і 90-ту добу не виявлено. Поліпшення функції ендотелію на 10-ту і 90-ту добу зареєстровано не у всіх пацієнтів, але статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

При об'єднанні 1-ї і 2-ї груп (середньоінтенсивна ліпідознижувальна терапія, СЛТ) та 3-ї і 4-ї груп (високоінтенсивна ліпідознижувальна тера-

Таблиця 5

Динаміка приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження залежно від інтенсивності ліпідознижувальної терапії

Динаміка ПЗВД	10-та доба		90-та доба	
	СЛТ	ВЛТ	СЛТ	ВЛТ
Менше -20 %	19 (41 %)	20 (29 %)	7 (20 %)	23 (35 %)
Від -20 % до +20 %	8 (18 %)	15 (22 %)	7 (20 %)	8 (12 %)
Понад +20 %	19 (41 %)	37 (49 %)	21 (60 %)	33 (53 %)

Таблиця 6

Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу (M±m)

ХСЛПНЩ на 90-ту добу	1-ша доба	10-та доба	90-та доба
> 1,8 ммоль/л	6,8±1,2	7,9±1,4	9,2±1,5*
≤ 1,8 ммоль/л	6,5±1,1	9,2±1,6*	10,6±1,7*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

пія, ВЛТ) виявлено, що в госпітальний період поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД спостерігалось у 41 % випадків у групі СЛТ і у 53 % – у групі ВЛТ, а погіршення відбувалось у 41 % пацієнтів об'єднаної групи СЛТ і у 29 % – ВЛТ. Не виявлено динаміки результатів проби ПЗВД у 18 % пацієнтів групи СЛТ і у 22 % – групи ВЛТ (статистично значущих відмінностей не було).

У постгоспітальний період на 90-ту добу реєстрували поліпшення результатів проби з ПЗВД у 60 % пацієнтів групи СЛТ і у 52 % – групи ВЛТ, погіршення спостерігали у 20 % хворих групи СЛТ і у 35 % – групи ВЛТ. Відсутність змін на 90-ту добу спостереження реєстрували у 20 % пацієнтів групи СЛТ і у 12 % – групи ВЛТ. Статистично значущих відмінностей щодо результатів проби з ПЗВД між групами з різною інтенсивністю ліпідознижувальної терапії в госпітальний і постгоспітальний періоди не виявлено (табл. 5).

При вивченні приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД на різних етапах дослідження в кожній групі реєстрували його статистично значуще поліпшення в динаміці на 10-ту і 90-ту добу, але статистично значущої різниці між групами не виявлено. При дослідженні динаміки приросту статистично значущих відмінностей між групами також не зафіксовано. При порівнянні динаміки проби в об'єднаних групах СЛТ і ВЛТ статистично значущих відмінностей теж не виявлено.

Надалі аналізували динаміку приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), що, можливо, може відображати прихильність хворих до лікування, а також індивідуальну відповідь на ліпідознижувальну терапію.

При госпіталізації хворих у 1-шу добу ГІМ знижений приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД спостерігався і в групі осіб, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на 90-ту добу, і в групі з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л ((6,5±1,1) проти (6,8±1,2) %). Однак у пацієнтів, які досягли цільового значення ХСЛПНЩ на 90-ту добу, зафіксовано статистично значуще більший приріст діаметра плечової артерії в ранній госпітальний і постгоспітальний періоди.

Так, уже на 10-ту добу спостереження статистично значуще більший приріст реєстрували в осіб, які досягли рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на 90-ту добу ((9,2±1,6) проти (7,9±1,4) %; p<0,05). Статистично значуща різниця між групами зберігалася і на 90-ту добу: середній приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л, становив (10,6±1,7) % порівняно з (9,2±1,5) % у групі хворих, які не досягли цільового значення на 90-ту добу (p<0,05; табл. 6).

У осіб, які не досягли рекомендованих рівнів ХСЛПНЩ, відзначено збільшення показника ПЗВД усього лише на 16,2 % на 10-ту добу спосте-

Таблиця 7

Динаміка рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності (M±m)

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
1-ша	4,14±0,27	4,07±0,28	3,76±0,21	3,95±0,16
10-та	2,85±0,25*	2,8±0,24*	2,08±0,16*	2,09±0,14*
90-та	2,24±0,23*	2,12±0,17*	1,75±0,11*	1,55±0,09*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

Таблиця 8

Частка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, які досягли рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності менше 1,8 ммоль/л під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
10-та	31,2 %	23,2 %	44,7 %	47,1 %
90-та	40 %	25 %	62 %	72 %

реження і на 35,3 % на 90-ту добу. Водночас у пацієнтів з рівнем ХСЛПНЩ, нижчим за рекомендоване значення, приріст діаметра плечової артерії на 10-ту добу ГІМ поліпшився на 40,9 % і був статистично значуще вищий порівняно з показником у осіб, які не досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ (p<0,05). На 90-ту добу спостереження приріст діаметра плечової артерії в пацієнтів, які досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ, поліпшився на 63,1 % і був статистично значуще вищий, ніж в осіб, які не досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ (p<0,05).

У пацієнтів 1-ї групи, які приймали комбінацію аторвастатину (10 мг) та езетимібу (10 мг), середній рівень ХСЛПНЩ був нижчим від рекомендованого значення (< 1,8 ммоль/л) у 31,2 % осіб на 10-ту добу і у 45,9 % на 90-ту добу.

У хворих 2-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг) середній рівень ХСЛПНЩ знижувався більш інтенсивно, але, як і в 1-й групі, частка осіб, які досягли рекомендованого значення, була менше 50 %.

У пацієнтів 3-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 80 мг) спостерігалось статистично значуще зменшення середнього рівня ХСЛПНЩ на 10-ту і 90-ту добу, а його зниження часто досягало значень, нижчих за рекомендоване. До 90-ї доби зменшення середнього рівня ХСЛПНЩ досягало (1,75±0,11) ммоль/л. У пацієнтів 4-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг та езетимібу у дозі 10 мг) на 10-ту добу спостерігали статистично значуще зниження середнього рівня ХСЛПНЩ, а до 90-ї доби ГІМ він становив 1,55 ммоль/л. При

цьому середнього рівня ХСЛПНЩ, нижчого за цільове значення, було досягнуто тільки в 3-й і 4-й групах (табл. 7, 8).

Отримані результати свідчать, що терапія аторвастатином у низькій дозі (10 мг) у поєднанні з езетимібом у дозі 10 мг (1-ша група) протягом 90 днів спостереження після перенесеного ГІМ має таку ж ліпідознижувальну дію, як лікування аторвастатином у дозі 40 мг (2-га група). Це важливо при призначенні статинів у пацієнтів з недостатньою толерантністю до них або в осіб із хронічним гепатитом в анамнезі. Разом з тим досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу в цих групах відзначено в менш як 40 % випадків. Застосування ж більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії з використанням аторвастатину в дозі 80 мг (3-тя група) і аторвастатину в дозі 40 мг та езетимібу в дозі 10 мг (4-та група) зумовило більшу частоту досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ.

Частка осіб, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу, в 4-й групі була статистично значуще більшою (72 %), ніж у 1-й (40 %; p<0,05) і 2-й (25 %; p<0,05) групах. Частка пацієнтів, які досягли цільового значення ХСЛПНЩ, у 3-й групі (61 %) статистично значуще відрізнялася від такої у 2-й групі (25 %; p<0,01). При цьому 1-ша і 2-га група не відрізнялися за часткою хворих, які досягли цільових значень ХСЛПНЩ на 90-ту добу (відповідно 40 і 25 %; рисунок).

Приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на

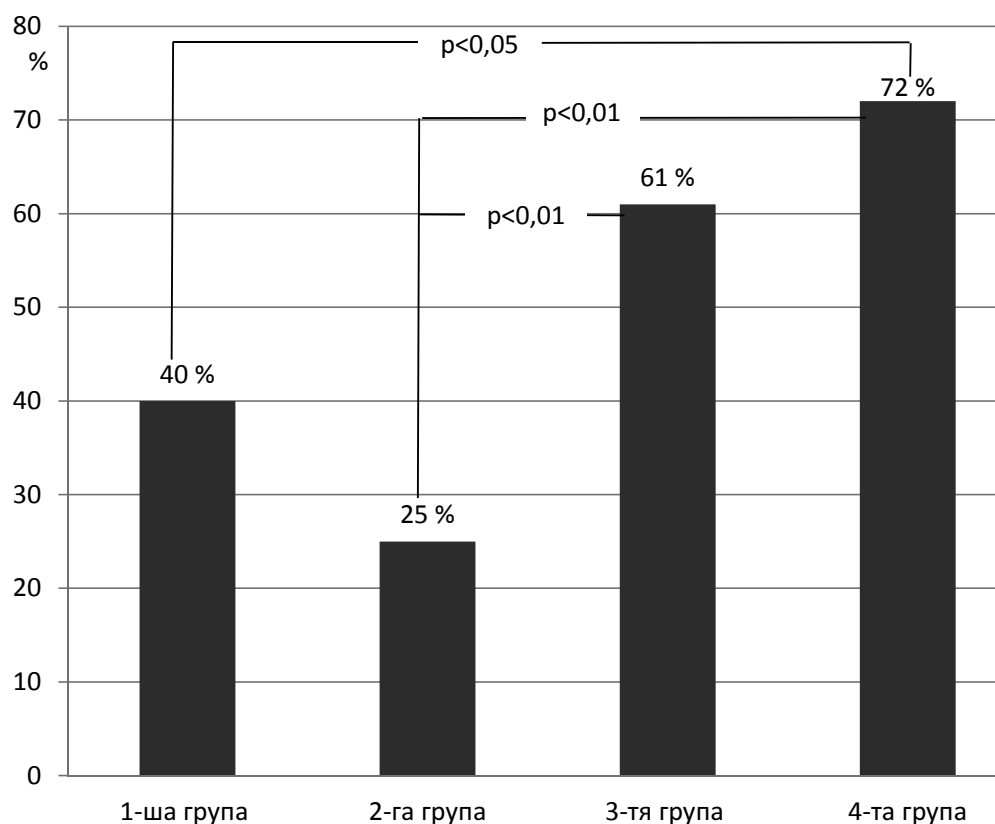


Рисунок. Частка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, які досягли рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності менше 1,8 ммоль/л під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на 90-ту добу.

Таблиця 9

Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у динаміці спостереження залежно від досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу та зниження рівня ХСЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного ($M \pm m$)

ХСЛПНЩ на 90-ту добу	1-ша доба	10-та доба	90-та доба
> 1,8 ммоль/л без зниження ХСЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного	6,9 \pm 1,2	9,1 \pm 2,1	9,7 \pm 2,2
> 1,8 ммоль/л та зниження ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного	6,8 \pm 1,0	8,2 \pm 1,7*	8,6 \pm 1,9*
$\leq 1,8$ ммоль/л або зниження ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного	6,1 \pm 1,1	9,0 \pm 1,8	9,5 \pm 2,3
$\leq 1,8$ ммоль/л	6,5 \pm 1,1	9,16 \pm 1,6°	10,6 \pm 1,7°

* – різниця статистично значуща порівняно з відповідним показником у пацієнтів з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л без зниження ХСЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного ($p < 0,05$). ° – різниця статистично значуща порівняно з відповідним показником у пацієнтів з ХСЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л або зниженням ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного ($p < 0,05$).

90-ту добу, статистично значуще відрізнявся від такого в осіб, які не досягли цільових значень. Разом з тим, приріст діаметра плечової артерії на 10-ту і 90-ту добу в пацієнтів з ХСЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л або зниженням ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного на 90-ту добу не відрізнявся від такого в осіб з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л без

зазначеного зниження (табл. 9). Це дозволяє припустити, що для характеристики ефективності ліпідознижувальної терапії після перенесеного ГІМ (за даними відновлення функції ендотелію) недостатньо зменшення ХСЛПНЩ на 50% і більше, а необхідно досягати цільових значень ХСЛПНЩ.

ОБГОВОРЕННЯ

Нещодавно проведені масштабні клінічні випробування свідчать про те, що ендотеліальна функція не має значного прогностичного значення в когортних дослідженнях у здорових осіб і не є незалежним предиктором серцево-судинних подій у осіб із проміжним серцево-судинним ризиком [35]. Аналогічно результати дослідження Gutenberg Health Study показали, що неінвазивне визначення судинної функції навряд чи поліпшить прогностичну цінність шкали ризику Європейського товариства кардіологів [33]. Однак у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань периферична ендотеліальна дисфункція значно корелює з розвитком серцево-судинних подій [27]. Систематичний огляд 15 когортних досліджень свідчить про значну кореляцію вимірювань ендотеліальної функції з діагностованим атеросклерозом коронарних судин у пацієнтів [14].

У нашому дослідженні продемонстровано позитивний вплив ліпідознижувальної терапії на функцію ендотелію при тривалому спостереженні у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST. Поліпшення функції ендотелію було зіставним у досліджуваних групах, як і в дослідженні BRAVER, а стратегія ліпідознижувальної терапії не мала переваг у відновленні функції ендотелію [10]. При цьому слід відзначити, що функція ендотелію є маркером різноманітних впливів, таких як прозапальні фактори, активність синтазу оксиду азоту, його біодоступність тощо, котрі залежать від конкретної клінічної ситуації. Стан ендотелію судин при застосуванні статинів і езетимібу у хворих на ІХС, які перенесли гострий інфаркт міокарда, може залежати від прихильності хворих до лікування після виписування зі стаціонару, індивідуальної варіабельності відповіді на прийом статинів і езетимібу, супутньої терапії. Так, приховати переваги інтенсивної ліпідознижувальної терапії на функцію ендотелію могли препарати, які призначалися разом зі статинами. Більшість наших хворих (понад 90 %) отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, які також поліпшують функцію ендотелію, як і статини, мають непрямі антиоксидантні властивості та антизапальні ефекти, що приводять до поліпшення ендотеліальної функції [17, 34]. Крім того, 100 % обстежених хворих отримували в стаціонарі водорозчинну форму кверцетину, яка також впливає на активність системного запального процесу і поліпшує функцію ендотелію [2]. З огляду на властивість блокувальних P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів та блокувальних мінералокортикоїдних рецепторів впливати на процеси запалення, не можна заперечити і значення такої терапії.

У сучасних рекомендаціях вказано на можливість додавання до терапії статинами езетимібу, який

напряму не впливає на метаболізм холестерину. У низці досліджень продемонстровано, що додавання езетимібу до статинів не тільки поліпшує гіполіпідемічний ефект, а й зменшує рівень окиснених форм ліпопротеїнів низької щільності та оксистеролів, зменшує дисфункцію ендотелію [37]. Такі додаткові ефекти езетимібу в поєднанні з дією статинів можуть привести до зменшення ризику виникнення серцево-судинних подій. Цей висновок підкріплений результатами дослідження IMPROVE-IT, який показав ефективність комбінації симвастатину та езетимібу порівняно з монотерапією симвастатином [6]. У нашому дослідженні такі властивості езетимібу дозволили поліпшити рівень холестерину при застосуванні в комбінації з ним менших доз аторвастатину, але не поліпшили функцію ендотелію.

Проведене нами дослідження має певні обмеження:

1. Ліпідознижувальну терапію призначали методом рандомізації, але не сліпим методом.
2. Супутня терапія з використанням водорозчинної форми кверцетину є стандартом лікування у клініці, що може впливати на результати дослідження функції ендотелію порівняно з іншими центрами.
3. Відсутність корекції результатів залежно від реальних, а не рекомендованих, доз статинів, які застосовувалися хворими після виписування зі стаціонару.
4. Невелика кількість обстежених хворих не дозволяє нівелювати потенційний ефект генетичних факторів на індивідуальну відповідь щодо впливу терапії статинами на стан ендотелію.

ВИСНОВКИ

1. Застосування у хворих із гострим інфарктом міокарда ранньої високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії забезпечує поліпшення функції ендотелію в пацієнтів при тривалому спостереженні.
2. Незалежно від схеми призначеної ліпідознижувальної терапії у хворих із гострим інфарктом міокарда, подальше поліпшення функції ендотелію може бути орієнтоване на досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (менше 1,8 ммоль/л) до 90-ї доби спостереження, які забезпечують оптимальне відновлення функції ендотелію артеріальних судин.
3. Стійкий відсоток хворих із відсутністю після першої доби поліпшення функції ендотелію за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією під час спостереження свідчить про наявність сталих, можливо генетичних, додаткових чинників, які регулюють функцію ендотелію і на які не впливають застосовані методи лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – О.П., О.І., Я.Л., А.С.; збір матеріалу – А.С., Д.Б.; статистичне опрацювання даних, огляд літератури, написання тексту – А.С., О.П.; редагування тексту – О.П., О.І., Я.Л.

Література

1. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О. та ін. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Медицина невідкладних станів.– 2014.– № 3 (58).– С. 35–44. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2014_3_8.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О. та ін. Вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на функцію ендотелію, вираженість системного запалення та прооксидантного стресу при гострому інфаркті міокарда з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2016.– № 1 (72).– С. 111–119. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_1_19.
3. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн.– 1997.– № 43 (1/2).– С. 3–18.
4. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Am. J. Cardiol.– 1995.– Vol. 75 (6).– P. 71B–74B. doi: [10.1016/0002-9149\(95\)80017-m](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80017-m).
5. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield 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.– Vol. 23 (2).– P. 233–246. doi: [10.1097/00004872-200502000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00001).
6. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med.– 2015.– Vol. 372.– P. 2387–2397. doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489).
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340 (8828).– P. 1111–1115. doi: [10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f).
8. Charakida M., Masi S., Luscher T.F. et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (23).– P. 2854–2861. doi: [10.1093/eurheartj/ehq340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq340).
9. Díez-Delhoyo F., Gutiérrez-Ibañes E., Sanz-Ruiz R. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2019.– Vol. 12 (2). doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257).
10. Dupuis J., Tardif J.-C., Rouleau J.-L. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER Trial) // Am. J. Cardiol.– 2005.– Vol. 96 (9).– P. 1207–1213. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.06.057](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.057).
11. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs // Pflugers Arch.– 2010.– Vol. 459 (6).– P. 1005–1013. doi: [10.1007/s00424-010-0822-4](https://doi.org/10.1007/s00424-010-0822-4).
12. Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality // Amer. J. Cardiol.– 2005.– Vol. 96 (5).– P. 611–616. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.04.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.04.029).
13. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature.– 1980.– Vol. 288 (5789).– P. 373–376. doi: [10.1038/288373a0](https://doi.org/10.1038/288373a0).
14. Garcia M.M., Lima P.R., Correia L.C. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review // Arq. Bras. Cardiol.– 2012.– Vol. 99.– P. 857–865. doi: [10.1590/S0066-782X2012005000078](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000078).
15. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension // Hypertension.– 1998.– Vol. 32 (1).– P. 25–32. doi: [10.1161/01.hyp.32.1.25](https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.25).
16. Gibbons G.H. Cardioprotective mechanisms of ACE inhibition. The angiotensin II-nitric oxide balance // Drugs.– 1997.– Vol. 54 (Suppl 5).– P. 1–11. doi: [10.2165/00003495-199700545-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-199700545-00003).
17. Gori T., Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: therapeutic implications // Ann. Med.– 2011.– Vol. 43.– P. 259–272; doi: [10.3109/07853890.2010.543920](https://doi.org/10.3109/07853890.2010.543920).
18. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // Hypertension.– 2010.– Vol. 55 (5).– P. 1075–1085. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821).
19. Harrison D.G., Armstrong M.L., Freiman P.C., Heistad D.D. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis // J. Clin. Invest.– 1987.– Vol. 80 (6).– P. 1808–1811. doi: [10.1172/JCI113276](https://doi.org/10.1172/JCI113276).
20. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation.– 2001.– Vol. 104 (22).– P. 2673–2678. doi: [10.1161/hc4601.099485](https://doi.org/10.1161/hc4601.099485).
21. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // Circulation.– 1995.– Vol. 91 (5).– P. 1314–1319. doi: [10.1161/01.cir.91.5.1314](https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1314).
22. Joannides R., Richard V., Haefeli W.E. et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans // Hypertension.– 1995.– Vol. 26 (2).– P. 327–331. doi: [10.1161/01.hyp.26.2.327](https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.2.327).
23. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. 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.– Vol. 78 (11).– P. 1210–1214. doi: [10.1016/s0002-9149\(96\)00597-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00597-8).
24. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension // Circulation.– 1990.– Vol. 81 (6).– P. 1762–1767. doi: [10.1161/01.cir.81.6.1762](https://doi.org/10.1161/01.cir.81.6.1762).

25. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *New Engl. J. Med.*– 1986.– Vol. 315 (17).– P. 1046–1051. doi: 10.1136/hrt.77.4.297.
26. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.*– 1995.– Vol. 118 (Suppl. S).– P. 81–90.
27. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H. et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients // *J. Am. Heart Assoc.*– 2013.– Vol. 2 (6). doi: 10.1161/JAHA.113.000426.
28. Montone R.A., Niccoli G., Fracassi F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 91–98. doi: 10.1093/eurheartj/ehx667.
29. Morizzo C., Kozakova M., Bartolomucci F. et al. Carotid artery remodeling is associated to coronary multivessel disease but not to clinical events in patients with stable ischemic heart disease // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. S60–61.
30. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A.L. et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 301 (3).– P. 1118–1126. doi: 10.1152/ajpheart.00400.2011.
31. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (2).– P. 191–196. doi: 10.1161/01.cir.104.2.191.
32. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101 (16).– P. 1899–1906. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899.
33. Schnabel R.B., Schulz A., Wild P.S. et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods // *Circ. Cardiovasc.*– 2011.– Im. 4.– P. 371–380. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961557.
34. Steven S., Munzel T., Daiber A. Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease // *Int. J. Mol.*– 2015.– Vol. 16.– P. 18185–18223. doi: 10.3390/ijms160818185.
35. Suessenbacher A., Dorler J., Wunder J. et al. Comparison of brachial artery wall thickness versus endothelial function to predict late cardiovascular events in patients undergoing elective coronary angiography // *Am. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 111.– P. 671–675. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.020.
36. Taddei S. Aging and endothelial function // *Cardiologia.*– 1997.– Vol. 42 (12).– P. 1229–1236.
37. Takase S., Matoba T., Nakashiro S. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2017.– Vol. 37.– P. 350–358. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308388.
38. Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans // *Circulation.*– 1997.– Vol. 95 (1).– P. 76–82. doi: 10.1161/01.cir.95.1.76.
39. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 300 (1).– P. H2–12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.

Влияние ранней липидоснижающей терапии различной интенсивности на функцию эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

А.Н. Пархоменко, А.А. Степура, Я.М. Лутай, А.И. Иркин, Д.А. Белый

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить влияние различных режимов липидоснижающей терапии на изменение функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST.

Материалы и методы. В исследование включили 135 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с диагнозом ОИМ с элевацией сегмента ST в первые 12 ч (в среднем $4,7 \pm 1,0$ ч) от появления симптомов заболевания. Методом конвертов пациенты были разделены на 4 группы, которым сразу при поступлении и до проведения реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства – назначали липидоснижающую терапию. В 1-ю группу вошли 26 лиц, которым назначали комбинацию аторвастатина в дозе 10 мг и эзетимиба – 10 мг, во 2-ю – 24 пациента, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг, в 3-ю – 43 больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, в 4-ю – 42 пациента, которым назначили комбинацию аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба – 10 мг. Базисная терапия формировалась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и национальными протоколами диагностики. Выделенные группы не отличались по основным клинико-анамнестическим характеристикам и методам лечения. Определение реактивной гиперемии с помощью пробы с потокозависимой вазодилатацией (ПЗВД) проводили в 1-е, на 10-е и 90-е сутки от начала заболевания.

Результаты и обсуждение. Применение высокоинтенсивной липидоснижающей терапии с использованием аторвастатина в дозе 80 мг (3-я группа) и аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (4-я группа) имело больший липидоснижающий эффект по сравнению со среднеинтенсивной терапией (1-я и 2-я группы) в динамике наблюдения. У пациентов 3-й группы регистрировали уменьшение среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) на 10-е и 90-е сутки, а его снижение достигало значений, ниже рекомендуемых, – $(1,75 \pm 0,11)$ ммоль/л. В 4-й группе на 10-е сутки также регистрировали статистически значимое снижение ХСЛПНП, а на 90-е сутки он составлял 1,55 ммоль/л. Среднего уровня ХСЛПНП ниже целевого было достигнуто только в 3-й и 4-й

групах. Нормализацию функции эндотелия (прирост диаметра плечевой артерии по результатам пробы с ПЗВД более 10 %) статистически значимо чаще регистрировали у пациентов, достигших на 90-е сутки целевого уровня ХСЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

Выводы. Для нормализации функции эндотелия при проведении липидоснижающей терапии у больных, перенесших ОИМ, необходимо достижение целевых значений ХСЛПНП на 90-е сутки заболевания, что возможно лишь при проведении высокоинтенсивной липидоснижающей терапии. Отсутствие улучшения функции эндотелия у постоянного количества больных при наблюдении позволяет предположить наличие дополнительных факторов, возможно генетических, на которые не влияют использованные методы лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, эндотелий, липидоснижающая терапия, аторвастатин, эзетимиб.

Effect of early hypolipidemic therapy of different intensity on endothelial function in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation

О.М. Parkhomenko, А.О. Stepura, Y.M. Lutay, O.I. Irkin, D.O. Bilyi

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effect of different hypolipidemic therapy on changes in endothelial function in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI).

Materials and methods. The study enrolled 135 patients with STEMI within the 12 hours of symptoms onset (average 4.7 ± 1.0) who were admitted to the intensive care unit at NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology». Patients were distributed into 4 groups by envelope method. At the enrolment to the hospital patients were prescribed hypolipidemic therapy till the procedure of revascularization – percutaneous coronary intervention. The first (1st) group included 26 pts who were prescribed a combination of atorvastatin (10 mg) and ezetimibe (10 mg). The second (2nd) group included 24 pts, who were prescribed atorvastatin at a dose of 40 mg. The third (3rd) group included 43 pts, who received 80 mg of atorvastatin, the fourth (4th) group included 42 pts who were prescribed a combination of atorvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg. Basic therapy was formed according to the current guidelines of the European Society of Cardiologists and the National Diagnostic Protocols. The selected groups did not have difference in clinical and anamnestic characteristics and methods of treatment. Determination of reactive hyperemia using flow-dependent vasodilatation (FDV) was performed on the 1st and 10th days of the hospital period and within the 90th day of onset of the disease onset.

Results and discussion. Prescription of high-intensity lipid-lowering therapy using 80 mg of atorvastatin (group 3) and 40 mg of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe (group 4) caused a greater lipid-lowering effect compared to the medium-intensity therapy (group 1 and 2) in the dynamics of observation. Group 3 patients experienced a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) on the 10th and 90th days, and its decrease reached values below the recommended values (up to 1.75 ± 0.11 mmol/L. In group 4 on we recorded a significant decrease in LDL cholesterol on the 10th day and by the 90th day it was 1.55 mmol/L. The mean LDL cholesterol level below the target was only reached in groups 3 and 4. Normalization of endothelial function (FDV greater than 10 %) was significantly more frequently observed in patients who reached less than 1.8 mmol/L by the 90th day of target LDL cholesterol.

Conclusions. For the normalization of endothelial function (increase in FDV) during hypolipidemic therapy in patients undergoing STEMI, it is necessary to achieve the target values of LDL cholesterol up to 90 days of the disease, which is possible only when conducting high-intensity hypolipidemic therapy. The absence of improvement in endothelial function during observation in a constant number of patients suggests that there may be additional, possibly genetic, factors that are not affected by the treatments used.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, endothelium, hypolipidemic therapy, atorvastatin, ezetimibe.