

О.П.Дінова, В.К.Ташук

## РОЛЬ СТАТИНІВ У ЗМІНАХ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВУ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Ташук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** З метою визначення впливу різних схем лікування хворих на хронічну ішемічну хворобу серця на зміни коронарного резерву та оцінки ролі статинів у результатах лікування для покращення антиішемічної терапії обстежено 120 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Доведено, що довготривале (протягом року) додавання до комбінації нітрати+ $\beta$ -блокатори+ацетилсаліцилова кислота статинів вірогідно змен-

шує рівень загального холестерину плазми крові зі значнішим ефектом від аторвастатину, вірогідно поєднується з усуненням ішемічних змін на ЕКГ швидше на прийомі даного препарату. Крім того, виявлено вірогідне збільшення коронарного резерву при призначенні аторвастатину.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, електрокардіографія, велоергометрія, симвастатин, аторвастатин.

**Вступ.** В Україні для більшості хворих, що страждають на стабільну стенокардію, фармако-терапія залишається першим кроком у лікуванні та альтернативою хірургічним втручанням. При медикаментозному лікуванні тільки 17 % пацієнтів не відчувають ангінозного болю, а більшість змінюють стиль життя для запобігання нападам стенокардії (54 % обмежують фізичну активність, 40 % рідше виходять з дому, 4 % більше сплять чи відпочивають) [1]. Отже, актуальним залишається питання вибору найоптимальніших схем лікування з метою позитивного впливу на прогноз як на доопераційному етапі, так і після ін-тервенційного лікування. У клінічних трайлах демонстровано, що використання статинів ефективне з метою первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з високим та низьким профілем чинників ризику [7], оскільки згідно з результатами досліджень 4S, CARE, LIPID і MIRACL застосування стати-нів зумовлює зниження коронарної смертності на 25-40 %, ризику розвитку ішемічних подій на 26-30 % [2]. У ретроспективних дослідженнях терапія статинами асоціювалася із зменшенням частоти раптової серцевої смерті в осіб із серцевою недостатністю (СН) [13], навіть у помірних дозах зменшувала інцидентність фібриляції передсердь після серцевої хірургії на 40 % [9], а також у малих дозах зменшувала смертність у пацієнтів із СН [10]. Молекулярні відмінності серед статинів викликають важливі розбіжності в їх властивостях, включаючи антиатерогенну дію та плейотропні ефекти, що визначає зміни в клінічних ефектах серед препаратів цього класу. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, не до кінця висвітленим є питання вибору статину та його дозування при хронічному перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС), що забезпечує максимальну ефективність при найменшій частоті побічних ефектів.

**Мета дослідження.** Визначити вплив різних схем лікування хворих на хронічну ІХС на зміни коронарного резерву та оцінити роль статинів у результатах лікування для покращення антиішемічної терапії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 120 хворих на стабільну стенокардію напруження, які знаходилися з лікуванням у відділенні хронічної ІХС Чернівецького обласного кардіологічного диспансера. Усі хворі розподілені залежно від алгоритму призначеного лікування на три групи: 1-а – 40 пацієнтів, які отримували базову антиішемічну терапію (алгоритм 1) за схемою: нітрати (ізокорбиду динітрат у дозі 20 мг тричі на день) +  $\beta$ -блокатори (бетаксоллол у добовій дозі 5 мг одноразово) + ацетилсаліцилова кислота (100 мг на добу одноразово), 2-а – 40 пацієнтів (алгоритм 2), лікування яких на додаток до базової терапії доповнене симвастатином у добовій дозі 40 мг, 3-я – 40 пацієнтів (алгоритм 3), які отримували базову антиішемічну терапію + аторвастатин у дозі 20 мг на добу одноразово. Усім хворим проведено клінічне, лабораторне (загальний холестерол (ЗХ) та атерогенні  $\beta$ -ліпопротеїни крові) та інструментальне дослідження (ЕКГ з визначенням сумарної депресії сегмента ST ( $\Sigma$ ST), велоергометрія (ВЕМ) на велоергометрії «ВЭ-02» (Україна) з визначенням співвідношення розрахункових та досягнутих гемодинамічних показників, величини досягнутого навантаження (ДН), виконаної роботи, при надходженні та на фоні лікування і спостереження впродовж року. Дози статинів обиралися середньотерапевтичні, спираючись на дані літератури, згідно з якими інтенсивна терапія статинами не зменшує смертності в пацієнтів із стабільною ІХС на відміну від гострого коронарного синдрому, але супроводжується схильністю до збільшення печінкових ферментів втричі та креатинінази у 10 разів більше за норму [3]. Отримані дані статистично оброблені за допомогою програм «Statistica for Windows v. 5.0». Обраховувалися середні арифметичні значення (M), стандартні відхилення (m) та відносні величини з поданням даних у таблицях у вигляді  $M \pm m$ . Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Віковий склад пацієнтів практично однаковий.

Так, середній вік тих осіб, які отримували лікування за алгоритмом 1, становив  $50,57 \pm 0,96$  року при порівнянні з  $48,47 \pm 1,44$  роками пацієнтів 2-ї групи ( $p > 0,5$ ) та з  $51,02 \pm 0,83$  роками у групі з призначеним лікуванням за алгоритмом 3 ( $p > 0,5$ ). Лише зіставляючи 2-гу та 3-ю групи відмічено, що в останній хворі були невірогідно старші ( $p > 0,1$ ). Гендерний розподіл обстежених також ідентичний. Частка жінок як у 1-й, так і у 2-й групах становила  $47,50 \pm 7,90$  %, у 3-й їх нараховувалося  $37,50 \pm 7,65$  % ( $p > 0,2$ ). Відповідно питомою вага чоловіків у двох перших групах була  $52,50 \pm 7,90$  %, тоді як 3-я група мала  $62,50 \pm 7,65$  % чоловіків ( $p > 0,2$ ). За даними літературних джерел лікування статинами в обох статей асоціюється із зменшенням смертності від кардіальних причин, частоти інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту, яке зростає з часом [8]. За іншими авторами ця тенденція більшою мірою торкається чоловіків, оскільки для жінок не визначено зменшення смертності або частоти інсульту, а зменшення частоти серцево-судинних подій розцінене з причин менш частого виявлення нестабільної стенокардії або потреби в ревааскуляризації [6].

Стосовно клінічно-функціонального розподілу стенокардії слід вказати, що II функціонального класу (ФК) стенокардії діагностовано практично в однакової кількості пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (відповідно  $10,0 \pm 4,74$  та  $15,0 \pm 5,56$  % випадків,  $p > 0,5$ ), в той час як у 3-й групі таких пацієнтів було  $35,0 \pm 7,54$  %, що вірогідно більше як у порівнянні з 1-ю ( $p < 0,05$ ), так і з 2-ю ( $p < 0,01$ ) групами. У свою чергу III ФК стенокардії виставлено вірогідно рідше у хворих 3-ї груп ( $65,0 \pm 7,54$  %) як при зіставленні з 2-ю ( $85,0 \pm 5,65$  %,  $p < 0,05$ ), так і проти пацієнтів 1-ї групи ( $90,0 \pm 4,74$  %,  $p < 0,01$ ).

Аналіз ішемічних змін вихідної ЕКГ свідчить, що особи з групи, що приймали лікування за алгоритмом 2, мали більш виражені ішемічні зміни. Так,  $\sum ST$  у цих пацієнтів становила  $4,25 \pm 1,03$  мм, у той час, як серед хворих, що лікувалися за алгоритмом 3, даний показник становив  $2,00 \pm 0,16$  мм, що вірогідно більше ( $p < 0,05$ ). Хворі, що отримували базову терапію, також мали дещо меншу, але невірогідно,  $\sum ST$  –  $3,50 \pm 1,14$  мм ( $p > 0,1$ ). При дослідженні динаміки вказаного показника ЕКГ на фоні лікування слід вказати, що прийом тільки базової схеми лікування не зміг вірогідно належним чином зменшити, і навіть через рік  $\sum ST$  був лише  $3,40 \pm 0,83$  мм ( $p > 0,5$ ). При додаванні до базової схеми симвастатину хоча через 14 днів зменшення  $\sum ST$  невірогідне (до  $3,50 \pm 1,50$  мм,  $p > 0,5$ ), вже через рік ЕКГ цих хворих нормалізувалась. Комбінація базової схеми із аторвастатином дозволила відновити ЕКГ вже до 14-го дня лікування, і така позитивна динаміка утрималася до кінця спостереження.

Ліпідний профіль крові показав, що вихідний рівень ЗХ вірогідно вищий у пацієнтів 2-ї групи, де він становив  $5,73 \pm 0,13$  ммоль/л як проти  $5,16 \pm 0,17$  ммоль/л у пацієнтів 1-ї групи ( $p < 0,01$ ), так і  $5,29 \pm 0,18$  ммоль/л у пацієнтів 3-ї

групи ( $p < 0,05$ ). Однак у літературі доведена користь та нижчий рівень ІМ та смерті внаслідок терапії статинами у пацієнтів із практично нормальним вихідним рівнем ліпідів, у т.ч. холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)  $< 2,6$  ммоль/л [12]. У 2-й групі через 14 днів спостерігалось вірогідне зниження рівня ЗХ, що виявлено у 40,63 % пацієнтів (до  $4,95 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), у 3-й групі у 80,00 % пацієнтів спостерігалось зниження рівня вихідного ЗХ (до  $4,32 \pm 0,13$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). У той же час пацієнти 1-ї групи мали навіть невірогідне зростання у 52,50 % випадків рівня вихідного ЗХ (до  $5,43 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p > 0,1$ ), що може бути пов'язане із прийомом бетаксолу. При визначенні міжгрупових співвідношень гіполіпідемічний ефект аторвастатину через 14 днів був більш значним по відношенню до симвастатину, але невірогідно ( $p > 0,1$ ), тоді як різниця між групою базової терапії та обома групами, доповненими статинами, була вірогідною ( $p < 0,001$ ). Через 12 місяців у 1-й групі збереглася намічена невірогідна тенденція до зростання рівня ЗХ до  $5,72 \pm 0,17$  ммоль/л ( $p > 0,1$ ) у 66,67 %. Пацієнти, що додатково отримували аторвастатин, продовжували відмічати вірогідне зниження рівня ЗХ до досягнення цільового рівня у 82,50 % випадків ( $3,82 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Однак гіполіпідемічний вплив симвастатину через 12 місяців не утримався, і ці хворі мали невірогідну тенденцію до зростання рівня ЗХ у 50,88 % випадків ( $5,03 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p > 0,5$ ). Зіставляючи дані зміни рівня ЗХ між виділеними групами, вони були вірогідними між 2-ю та 3-ю ( $p < 0,01$ ), а також між 1-ю та 3-ю ( $p < 0,001$ ) групами. Вихідний рівень атерогенних  $\beta$ -ліпопротеїнів вірогідно не відрізнявся між 1-ю, 2-ю та 3-ю групами (відповідно  $56,17 \pm 2,31$ ,  $62,62 \pm 2,32$  та  $62,75 \pm 3,79$  од,  $p > 0,5$ ). У відповідь на лікування спостерігалось вірогідне зниження цього показника у 2-й (до  $54,57 \pm 2,52$  од,  $p < 0,05$ ) та 3-й (до  $40,65 \pm 2,15$  од,  $p < 0,001$ ), та невірогідне зростання (до  $59,76 \pm 2,17$  од,  $p > 0,2$ ) у 1-й групах. При цьому найбільше значення атерогенних  $\beta$ -ліпопротеїнів реєструвалось у 1-й групі при зіставленні з 3-ю ( $p < 0,001$ ).

Значні вірогідні зміни відбулися у показниках проведеного стрес-тесту при зіставленні різних схем лікування. На початку лікування хворі 1-ї групи виконали вірогідно менше ДН ( $49,32 \pm 3,62$  Вт) як по відношенню до пацієнтів 2-ї групи ( $71,88 \pm 7,95$  Вт,  $p < 0,05$ ), так і по відношенню до осіб 3-ї групи ( $67,58 \pm 8,19$  Вт,  $p < 0,05$ ). Але вже на 14 дні відбулося зростання дослідного навантаження невірогідно у 1-й групі до  $59,59 \pm 4,97$  Вт ( $p > 0,1$ ) у 25,93 % випадків, вірогідно у 2-й – до  $96,38 \pm 7,96$  Вт ( $p < 0,05$ ) у 61,54 % випадків та 3-й групах – до  $98,46 \pm 7,07$  Вт ( $p < 0,01$ ) у 75,00 % випадків. При цьому частота приросту ДН через два тижні лікування була вірогідно більша при додаванні до лікування аторвастатину порівняно із базовою терапією ( $p < 0,05$ ), з невірогідною тенденцією до збільшення у пацієнтів при додатковому прийомі симвастатину при цьому порівнянні ( $p > 0,1$ ). Вибір ста-

тину на другому тижні вірогідного впливу не мав. Через 12 місяців у показнику ДН не відбулося суттєвих змін у пацієнтів 1-ї (до  $57,25 \pm 6,29$  Вт,  $p > 0,5$ ) та 2-ї групи (до  $93,54 \pm 8,31$  Вт,  $p > 0,5$ ), тоді як у хворих 3-ї групи збереглася тенденція до подальшого зростання ДН (до  $113,46 \pm 7,68$  Вт ( $p > 0,1$ )) у  $46,15$  % випадків. Таким чином, додавання до антиішемічного лікування аторвастатину дозволило через 12 місяців вірогідно збільшити ДН порівняно як із прийомом тільки базової комбінації препаратів ( $p < 0,05$ ), так і з додаванням симвастатину ( $p < 0,05$ ), у той час як позитивний вплив симвастатину на досліджуваний показник до 12 місяців лікування не втримався.

Логічними є такі ж закономірності стосовно показника відсотку виконаного навантаження та виконаної роботи. Відсоток виконаного навантаження становив на початку лікування у 1-й групі  $36,63 \pm 2,08$  %, що вірогідно менше за 2-ю –  $51,96 \pm 5,42$  % ( $p < 0,01$ ) та за 3-ю –  $48,21 \pm 5,27$  %, ( $p < 0,05$ ) із вірогідним зростанням через 14 днів відповідно до  $44,56 \pm 3,41$  % ( $p < 0,05$ ) у  $25,92$  % випадків,  $68,92 \pm 4,94$  % ( $p < 0,05$ ) у  $61,54$  % випадків та до  $70,38 \pm 4,79$  % ( $p < 0,001$ ) у  $75,00$  % хворих з максимальною частотою приросту в групі аторвастатину порівняно з базовою терапією ( $p < 0,05$ ). Ця ж вірогідна тенденція збереглася і через 12 місяців, як порівнюючи 3-ю групу, коли відсоток ДН вірогідно зріс до  $85,46 \pm 4,30$  % ( $p < 0,05$ ) у  $53,85$  % випадків із 1-ю, коли він не змінився і становив  $41,95 \pm 3,96$  % ( $p > 0,5$ ) ( $p < 0,01$ ), так і при зіставленні з 2-ю, коли також не відбулося змін відсотку виконаного навантаження, і він мав значення  $68,85 \pm 5,36$  % ( $p > 0,5$ ) ( $p < 0,001$ ). Симвастатин втратив свій позитивний вплив і щодо приросту даного показника через 12 місяців. Виконана робота зросла через 14 днів у 1-й групі невірогідно з  $12,07 \pm 1,30$  до  $16,21 \pm 2,20$  кДж ( $p > 0,1$ ) у  $22,22$  % випадків, у 2-й вірогідно з  $22,34 \pm 3,41$  до  $32,67 \pm 3,38$  кДж ( $p < 0,05$ ) у  $61,54$  % випадків та в 3-й вірогідно з  $19,27 \pm 3,24$  до  $32,14 \pm 2,97$  кДж ( $p < 0,01$ ) у  $75,00$  % випадків з вірогідно більш частим приростом у 3-й групі по відношенню до 1-ї ( $p < 0,05$ ) та невірогідною схильністю до більш частого приросту у цьому ж порівнянні у 2-й групі ( $p > 0,1$ ) за відсутності вірогідної різниці між різними статинами. Через 12 місяців виконана робота сягала  $41,07 \pm 2,77$  кДж (зросла у  $53,8$  % випадків,  $p < 0,05$ ) у 3-й групі, та вірогідно не змінювалася у 2-й ( $32,33 \pm 3,67$  кДж,  $p > 0,5$ ) і 1-й групах ( $16,14 \pm 2,54$  кДж,  $p > 0,5$ ), тобто, позитивна динаміка показника виконаної роботи була вірогідно більшою у групі, що лікувалася за алгоритмом 3, як порівняно із базовою групою ( $p < 0,05$ ), так і порівнюючи з тими, хто лікувався за алгоритмом 2 ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши показники гемодинаміки на висоті ВЕМ, виявлено наступне. У 3-й групі на 14-й день поряд із зростанням показника ДН відмічено практично незмінну порогову ЧСС ( $112,29 \pm 3,73$  та  $111,50 \pm 3,73$  уд/хв ( $p > 0,5$ )), що свідчить про економізацію гемодинамічного забезпечення виконання навантаження. Але через 12

місяців цей показник невірогідно зростає у зв'язку з подальшим приростом порогового навантаження (до  $120,54 \pm 3,66$  уд/хв ( $p > 0,1$ )) у  $50,00$  % випадків. У 2-й групі через 14 днів більше ДН виконалося при вірогідно більшій ЧСС на висоті ВЕМ (з  $92,65 \pm 4,16$  до  $109,04 \pm 4,42$  уд/хв ( $p < 0,01$ )) у  $65,38$  % випадків, і через 12 місяців за відсутності збільшення виконане навантаження виконувалося при такій же ЧСС ( $112,46 \pm 4,86$  уд/хв,  $p > 0,5$ ). Це говорить про те, що вплив симвастатину на коронарний резерв та переносимість фізичного навантаження через 12 місяців не змінився. 1-а група характеризувалася виконанням однакового фізичного навантаження при практично подібній ЧСС як через 14 днів, так і через 12 місяців (відповідно  $101,56 \pm 3,97$ ,  $100,37 \pm 3,52$  ( $p > 0,5$ ) та  $105,05 \pm 4,52$  ( $p > 0,5$ )), що свідчить про відсутність істотного впливу на коронарний резерв. При порівнянні між групами через 14 днів вірогідно несприятливіша картина відносно порогової ЧСС була у пацієнтів 2-ї групи як відносно 1-ї ( $p < 0,001$ ), так і відносно 3-ї ( $p < 0,001$ ), але через 12 місяців вірогідної різниці між групами не спостерігалось (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Систолічний АТ навантаження у групах, що лікувалися за алгоритмом 1 і 2, через 14 днів суттєво не змінився (відповідно з  $189,44 \pm 6,52$  до  $192,41 \pm 5,07$  мм рт.ст. ( $p > 0,5$ ) та з  $172,50 \pm 6,57$  до  $169,61 \pm 4,75$  мм рт.ст. ( $p > 0,5$ )), тоді як 3-я група мала невірогідну схильність до зменшення цього показника (з  $191,67 \pm 4,44$  до  $180,58 \pm 3,58$  мм рт.ст. ( $p > 0,1$ )) у  $62,50$  % випадків, що було вірогідно частіше порівняно із 1-ю групою ( $p < 0,05$ ). Через 12 місяців під впливом алгоритму 1 вдалося добитися зниження систолічного АТ на навантаженні до  $173,75 \pm 2,59$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) у  $70,00$  % випадків, та цей процес продовжився під впливом алгоритму 3 ( $171,15 \pm 2,50$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ )) у  $57,69$  % хворих. Отже, алгоритм 3 сприяв поліпшенню коронарного резерву у пацієнтів. Темпи зниження даного показника у 2-й групі значно уповільнилися ( $165,77 \pm 4,75$  мм рт.ст. ( $p > 0,5$ )) у  $38,46$  % випадків. При порівнянні груп найінтенсивніше цей процес відбувався у 1-й групі ( $p < 0,05$ ).

Щодо динаміки ішемічних змін у ході лікування, то показник  $\Sigma ST$  у пацієнтів 1-ї групи через 14 днів практично не змінився (з  $3,20 \pm 0,22$  до  $2,90 \pm 0,17$  мм,  $p > 0,5$ ), невірогідно зменшився у 2-й (з  $3,39 \pm 0,27$  до  $2,67 \pm 0,25$  мм ( $p > 0,1$ )) у  $66,67$  % випадків, та вірогідно у 3-й (з  $3,78 \pm 0,29$  до  $2,58 \pm 0,14$  мм ( $p < 0,001$ )) у  $71,43$  % випадків. При порівнянні між групами вірогідної різниці між алгоритмами 1 та 2 не виявлено ( $p > 0,2$ ), хоча аторвастатин мав дещо більшу тенденцію до зменшення глибини депресії сегмента ST ( $p > 0,1$ ) порівняно з базовою терапією. Така ж закономірність збереглася і через 12 місяців лікування, коли  $\Sigma ST$  у 1-й групі невірогідно збільшилася до  $3,62 \pm 0,40$  мм ( $p > 0,1$ ) у  $58,82$  % випадків, а у 2-й та 3-й групах суттєво не змінилася (відповідно до  $2,59 \pm 0,33$  мм ( $p > 0,5$ )) та до  $2,29 \pm 0,44$  мм ( $p > 0,5$ ). Слід звернути увагу на той факт, що базова схема лікуван-

ня без додавання статинів не змогла запобігти погіршенню ішемічних змін у пацієнтів через 12 місяців.

Таким чином, зіставляючи результати клінічного та інструментального обстеження відібраних для обстеження пацієнтів відділення хронічної ІХС Чернівецького обласного кардіологічного диспансера із хронічною ІХС залежно від різних схем лікування, можна сказати наступне. Призначення комбінації ізосорбіду динітрат+бетаксоліл+ацетилсаліцилова кислота при хорошій переносимості не спричиняє статистично вірогідних змін показників ВЕМ-проби. Додавання до базової схеми симвастатину дозволило нормалізувати вихідні ішемічні зміни ЕКГ через 12 місяців лікування, вірогідно знизити показник атерогенних  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $p < 0,05$ ) та показники ЗХ ( $p < 0,001$ ), що однак не втрималося до закінчення спостереження. Взагалі існують підрахунки, згідно з якими ризик розвитку смерті та нефатального ІМ зменшується на 7 % при умові зниження рівня ЗХ на кожні 0,5 ммоль/л протягом перших двох років лікування статинами і ще на 22 % протягом наступних 3-5 років [1]. Вірогідних розбіжностей стосовно існуючого зростання ДН, відсотку виконаного навантаження та виконаної роботи, між даними групами не виявлено. Комбінація базової схеми лікування із аторвастатином сприяла усуненню ішемічних змін на ЕКГ вже на 14-й день лікування, що утримувалося до 12 місяця спостереження, нормалізації ліпідного профілю плазми крові та частішому зниженню рівня ЗХ по відношенню до базової терапії на 14-й день ( $p < 0,001$ ) без вірогідної різниці порівняно із симвастатином та через 12 місяців як при зіставленні з першим алгоритмом ( $p < 0,001$ ), так і при порівнянні із симвастатином ( $p < 0,01$ ). Взагалі при порівнянні із результатами інших досліджень, аторвастатин був у 2-4 рази сильніший за симвастатин щодо зменшення рівнів ЗХ, холестерину ЛПНШ та тригліцеридів, а отримана індикація доз відповідала 1:2-1:4 [11]. Щодо показників проби із дозованим фізичним навантаженням додавання до базової комбінації аторвастатину мало позитивний вплив у вигляді збільшення показника ДН через 14 днів відносно першої групи ( $p < 0,05$ ), а також через 12 місяців порівняно з першою ( $p < 0,05$ ), так і з другою групами ( $p < 0,05$ ). Ця ж закономірність стосувалася і відносно відсотка виконаного навантаження (відповідно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), а також показника виконаної роботи (відповідно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  та  $p < 0,05$ ). Як свідчить опрацьована література, під впливом навіть нетривалої терапії аторвастатином вірогідно зростає коронарний резерв без кореляції кількісним впливом на рівень холестерину, що відображає стан коронарної мікроциркуляції та покращення ендотеліальної функції у пацієнтів з ІХС [5]. Взагалі аторвастатин за результатами дослідження ASCOT-LLA зменшив відносний ризик виникнення первинних проявів ІХС на 36 % у хворих на АГ, за даними

IDEAL, ALLIANCE та GREASE демонстрував профілактичну ефективність у пацієнтів із стабільною ІХС та по відношенню до симвастатину зменшував ризик нефатального ІМ, у дослідженні AVERT у дозі 80 мг/д протягом 18 місяців зривав ефективність консервативної терапії до результатів ангіопластики щодо зменшення ризику ішемічних подій у пацієнтів низького ризику із стабільною ІХС, а у дослідженні ARMYDA зменшив частоту смерті, ІМ та реваскуляризації після стентування [4].

#### Висновки

1. Доведено, що прийом симвастатину в добовій дозі 40 мг та аторвастатину в дозі 20 мг на добу протягом 12 місяців у хворих на стабільну стенокардію вірогідно знижує вихідні рівні загального холестеролу та атерогенних  $\beta$ -ліпопротеїнів (з доведенням до цільових рівнів у випадку аторвастатину), сприяє усуненню ішемічних змін на ЕКГ.

2. Прийом аторвастатину на відміну від симвастатину показав вірогідно швидшу нормалізацію вихідної ЕКГ та вірогідно збільшував коронарний резерв.

**Перспективи подальших досліджень.** Додільним є подальше вивчення впливу ряду статинів з урахуванням дозозалежності та плейотропних ефектів на зміни коронарного і функціонального резервів у хворих на ІХС з метою покращення результатів лікування і віддаленого прогнозу.

#### Література

1. Лутай М.И. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии / М.И.Лутай // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 32-36.
2. Мітченко О.І. Ефективність Симвастатину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та дисліпідемією / О.І.Мітченко // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С. 70.
3. Afilalo J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials / J.Afilalo, A.A.Majdan, M.J.Eisenberg // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 914-921.
4. Arca M. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events / M.Arca, A.Gaspardone // Drugs. – 2007. – Vol. 67, Suppl 1. – P. 29-42.
5. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow / M.Caliskan, D.Erdogan, H.Gullu [et al.] // Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 30, № 9. – P. 475-479.
6. Impact of gender on statin efficacy / K.M.Dale, C.I.Coleman, S.A.Shah [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 565-574.
7. Jones P.H. Adjunctive interventions in myocardial infarction: the role of statin therapy / P.H.Jones, J.A.Farmer // Curr. Atheroscler. Rep. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 142-148.

8. Karp I. Sex differences in the effectiveness of statins after myocardial infarction / I.Karp, S.F.Chen, L.Pilote // CMAJ. – 2007. – Vol. 176, № 3. – P. 333-338.
9. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery / A.Kourliouros, A.De Souza, N.Roberts [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 854, № 5. – P. 1515-1520.
10. Class effects of statins in elderly patients with congestive heart failure: a population-based analysis / S.Rinfret, H.Behlouli, M.J.Eisenberg [et al.] // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 155, № 2. – P.316-323.
11. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized controlled trials of atorvastatin and simvastatin / S.L.Rogers, D.J.Magliano, D.B.Levinson [et al.] // Clin. Ther. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 242-252.
12. Comparison of utilization of statin therapy at hospital discharge and six-month outcomes in patients with an acute coronary syndrome and serum low-density lipoprotein  $\geq 100$  mg/dl versus  $< 100$  mg/dl / F.A.Spencer, R.J.Goldberg, K.A.Fox [et al.; GRACE Investigator] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100, № 6. – P. 913-918.
13. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure / B.Vrtovec, R.Okrajsek, A.Golicnik [et al.] // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 140-144.

### РОЛЬ СТАТИНОВ В ИЗМЕНЕНИИ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*О.П.Динова, В.К.Ташук*

**Резюме.** С целью определения влияния разных схем лечения больных хронической ишемической болезнью сердца на изменения коронарного резерва и оценки роли статинов в результатах лечения для улучшения антиишемической терапии обследовано 120 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Доказано, что длительное (на протяжении года) добавление к комбинации нитраты+ $\beta$ -блокаторы+ацетилсалициловая кислота статинов достоверно уменьшает уровень общего холестерина крови с наибольшим эффектом atorvastatina, достоверно ассоциируется с исчезновением ишемических изменений на ЭКГ быстрее на приеме данного препарата. Кроме того, выявлено достоверное увеличение коронарного резерва при назначении atorvastatina.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, электрокардиография, велоэргометрия, симвастатин, atorvastatin.

### ROLE OF STATINS IN A CHANGE OF THE CORONARY RESERVE UNDER THE EFFECT OF TREATMENT IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

*O.P.Dinova, V.K.Tashchuk*

**Abstract.** With the purpose of determining the influence of different treatment regimens of patients with coronary heart disease on changes in the coronary reserve and an evaluation of the role of statins in the outcomes of the treatment to improve the antiischemic therapy the authors have examined 120 patients with stable angina pectoris. It has been corroborated that a prolonged (for a period of a year) addition to the combination – the nitrates+ $\beta$ -blockers+acetylsalicylic acid of statins reliably decreases the level of total blood cholesterol with the greatest effect of atorvastatin, it is reliably associated with the disappearance of ischemic changes on ECG more rapidly with this drug intake. Furthermore, a reliable increase in the coronary reserve is revealed upon administering atorvastatin.

**Key words:** stable angina pectoris, electrocardiography, bicycle ergometry, simvastatin, atorvastatin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В.Білецький

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P.45-49

Надійшла до редакції 1.10.2008 року