© І.В. Іваницький, О.Г. Карлінська*, Т.І. Шевченко

УДК 616.12 – 005.4 – 002 – 085

І.В. Іваницький, О.Г. Карлінська*, Т.І. Шевченко

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЕФЕКТУ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

***Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського (м. Полтава)**

Робота є фрагментом двох науково-дослідних тем: «Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболічних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування» (державна реєстрація № 0106U001649); та «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR-γ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики» (державна реєстрація № 0107U001555).

Вступ. Велике значення у розвитку атеросклеротичних уражень судин надається системному запаленню [8,9]. Відомо, що рівень С-реактивного білка (СРБ) корелює з ймовірністю розвитку гострих судинних подій. Раннім стадіям атеросклеротичних уражень відповідає ендотеліальна дисфункція [2,3,6,]. Серед основних антиатеросклеротичних засобів особливе місце в даний час займають статини, зокрема, високоефективний та безпечний препарат аторвастатин. Відомо, що аторвастатин має також позитивний вплив на функцію ендотелію [10]. З іншого боку існує ряд досліджень, у яких продемонстрований вплив статинів на активність перебігу системного запалення при ревматоїдному артриті, доведена доцільність їх використання при цій патології [4,7,11]. На жаль, на сьогоднішній день недостатньо даних щодо особливостей впливу аторвастатину на активність запального процесу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Мета дослідження: вивчити вплив аторвастатину на показники активності системного запалення та динаміку атеросклеротичних уражень судин у хворих на ІХС за даними ультразвукового дослідження сонних артерій та проби Целермаєра – Соренсена [14].

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 52 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) (37 жінок та 15 чоловіків). Середній вік обстежених склав 49,2±2,4 роки. Хворі на ІХС включались у дослідження за умови наявності стенокардії II функціонального класу за класифікацією Канадської кардіологічної асоціації. Критеріями виключення були перенесений інфаркт міокарда, серцева недостатність, важка супутня патологія, гострі або загострення хронічних захворювань. Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб (21 жінка і 6 чоловіків) із середнім віком 44,2±1,3 роки.

Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) в сироватці крові визначали за стандартними методиками з використанням реактивів фірми "Lahema". Рівень С-реактивного білка визначали методом ELISA.

Концентрації ЗХС>5 ммоль/л, з яких ХС-ЛПНЩ>3 ммоль/л або ХС-ЛПВЩ<1,2 ммоль/л у жінок та <1 ммоль/л у чоловіків, ТГ>1,7 ммоль/л розцінювались, як дисліпідемія [2].

Проводилась оцінка стану компенсаторно-пристосувальних процесів організму. Рівень ліпопероксидації оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА), для вивчення антиоксидантного стану визначали активність каталази та вміст церулоплазміну [3].

Ультразвукові дослідження (УЗД) судин виконувалися на апараті Mindray DP 6600. Вивчали ендотелій-залежну (ЕЗВД) і ендотелій-незалежну вазодилятацію (ЕНВД) плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, викликаної манжеточною оклюзією плечової артерії [13], оцінювали показник дисфункції [6]. Для визначення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) загальні сонні артерії сканувалися в поздовжній осі в В-режимі лінійним датчиком 10 Мгц. ТІМ вимірювали в ділянці біфуркації загальної сонної артеріїї (ЗСА) та на 1-2 см нижче ділянки біфуркації методом установки ультразвукових курсорів на межу розділу адвентиція-медіа та інтима-медіа-просвіт судини артеріальної стінки. Вимірювання проводили в діастолу. Величину ТІМ розраховували як середню по трьох серцевих циклах. Стовщенням вважали збільшення ТІМ від 1,0 до 1,3 мм, показник ТІМ більше 1,3 розцінювали як атеросклеротичну бляшку [12].

Пацієнти з ІХС одержували стандартну терапію: інгібітори АПФ, β– адреноблокатори, антиагреганти, нітрати за потреби. Після отримання поінформованої згоди пацієнта до стандартної терапії додавалась терапія аторвастатином у дозі 20 мг/добу.

Обстеження пацієнтів проводилось двічі: при введенні у дослідження та через півроку лікування.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор "Microsoft Excel" та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року.

Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліллієфорса та Шапіро-Уілка. Дисперсії розподілу ознак оцінювались за допомогою F-критерія в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для визначення нормальності

використовували рівень p<0,05. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували метод Пірсона.

У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 та 75 процентилі). Для подальшого дослідження використовували критерії Манна-Уітні, Вальда-Вольфовіца, Колмогорова-Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значущими вважались відмінності на рівні p<0,05 [1,5].

Результати досліджень та їх обговорення. При введені у дослідження у хворих на ІХС відмічався достовірно вищий рівень загальних ліпідів, загального холестерину та ЛПНЩ, нижчий рівень ЛПВЩ, ніж у хворих контрольної групи. Після піврічного лікування аторвастатином зміни ліпідного профілю в цілому були характерними для терапії статинами – відмічалась стійка тенденція до нормалізації показників, але результати контрольної групи досягнуті не були **(табл. 1).** У той же час спостерігали позитивний кореляційний зв'язок (r=0,59; p=0,03) між рівнем СРБ та ЗХС, рівнем СРБ та ХС ЛПНЩ (r=0,61; p=0,02) у хворих на ІХС. Це може свідчити про значний внесок процесу запалення у розвиток дисліпідемій у хворих на ІХС.

Початковий рівень СРБ у хворих на ІХС був істотно вищим від норми. Незважаючи на зменшення цього показника до загальноприйнятої норми після піврічного лікування аторвастатином, він залишався достовірно вищим за рівень контрольної групи **(табл. 2)**.

Таблиця 1

Динаміка ліпідного обміну

	Хворі на ІХС		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс. лікування	
ЗХС, ммоль/л	6,96±0,21*2	5,47±0,19*1	5,2±0,13
ТГ, ммоль/л	2,09±0,19*2	1,59±0,13*1	1,4±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	0,85±0,21*2	1,18±0,17*1	1,6±0,11
ЛПНЩ, ммоль/л	5,17±0,17*2	3,6±0,19*1	2,9±0,12
Загальні ліпіди	8,84±0,16*2	6,75±0,15*1	6,63±0,31

Примітка: p<0,05; **p<0,01 ; *1 - при порівнянні з початковими показниками, *2 - при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2

Динаміка рівня С-реактивного білка

	Хворі на ІХС		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс. лікування	
СРБ	9,3±0,11**2	7,9±0,31*1;2	3,58±0,51

Примітка: *p<0,05; **p<0,01 ; *1 - при порівнянні з початковими показниками, *2 - при порівнянні з контрольною групою.

Під час дослідження перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відмічався підвищений рівень МДА з великим відсотком приросту цього показника після інкубації, що свідчить про високу активність процесів ПОЛ у хворих на ІХС, незважаючи на достовірно (p<0,01) підвищені значення церулоплазміну та каталази. Рівень МДА був значно вищим у групі хворих на ІХС, ніж у контрольної групи, причому ця відмінність зберігалась і після піврічного лікування аторвастатином. У хворих на ІХС відмічався достовірно вищий відсоток приросту МДА після інкубації, що свідчить про більшу активність процесів ПОЛ у пацієнтів з ІХС, ніж у пацієнтів контрольної групи. У той же час рівень антиоксидантного захисту у хворих на ІХС поступався контрольній групі, що підтверджувалось істотно нижчою активністю каталази та вмістом церулоплазміну. При призначенні аторвастатину відмічалось достовірне ослаблення процесів пероксидації, але досягти показників контрольної групи не вдалось **(табл. 3).**

Таблиця 3

Динаміка ПОЛ та антиоксидантного захисту

	Хворі на ІХС		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс. лікування	
МДА, до інкубації, мкмоль/л	6,9±0,11*2	5,8±0,21*1;2	4,95±0,21
МДА, % приросту	126,2±5,1*2	110,2±4,3*1;2	93,15±3,5
Каталаза Од. акт./л	4,48±0,12*2	3,81±0,14*1;2	3,1±0,12
Церулоплазмін мг/л	497,1±6,1*2	421,1±12,1*1;2	362±12,1

Примітка: * p<0,05; *1 - при порівнянні з початковими показниками, *2 - при порівнянні з контрольною групою.

У хворих на ІХС при дослідженні спостерігали помітне і достовірне зниження ТІМ як на біфуркації, так і на протязі ЗСА.

Реєстрували значне покращення результатів як ЕЗВД, що згідно даних літератури [14] свідчить про позитивні якісні зміни функції ендотелію, так і ЕНВД, що вказує на поліпшення функції м'язового шару судин **(табл. 4).**

За даними опитувальника SF 36 у пацієнтів з ІХС, які приймали аторвастатин, значно підвищувався рівень як фізичного так і психічного компоненту **(табл. 5)**. Отримані результати свідчать про більш важке сприйняття хворими на ІХС свого стану, прогнозу щодо свого захворювання, що в цілому не може не відбиватись на перебігу хвороби.

Таблиця 4

Динаміка ТІМ, ЕЗВД та ЕНВД

	Хворі на ІХС		Контрольна група
	Початкові показники	Через 6 міс. лікування	
ТІМ ЗСА, мм	0,94±0,07*2	0,78±0,03*1,2	0,62±0,03
ТІМ біфуркації ЗСА, мм	1,14±0,04*2	0,98±0,09*1,2	0,66±0,02
ЕЗВД, %	5,4±0,2*2	7,4±0,8*1,2	11,2±0,5
ЕНВД, %	9,8±0,6*2	21,7±0,5*1	23,2±0,7

Примітка: * p<0,05; *1 - при порівнянні з початковими показниками, *2 - при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 5

Динаміка фізичного та психічного стану пацієнтів

	Хворі на ІХС	
	Початкові показники	Через 6 міс. лікування
SF 36, психічний компонент	41,2±4,15	63,1±2,23*
SF 36, фізичний компонент	47,9±2,21	67,2±1,21*

Примітка: * p<0,05.

Висновки. Таким чином, аторвастатин зменшує прогресування атеросклеротичних уражень не тільки за рахунок нормалізації ліпідного профілю, але і за рахунок зниження активності запалення. Враховуючи нормалізацію компоненту товщини інтими- медії у пацієнтів з ІХС під дією аторвастатину, покращення функції ендотелію, зниження процесів перекисного окислення ліпідів, покращення загального стану пацієнтів, аторвастатин може бути рекомендований для використання у комплексній терапії пацієнтів з ІХС та високими показниками активності системного запального процесу.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на доведений позитивний вплив аторвастатину на перебіг процесу запалення, доцільно вивчити можливість використання цього препарату при інших захворюваннях, зокрема, системному червоному вовчаку.

Список літератури

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : рекомендации всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2 (приложение). – С. 1-36.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М. : Мед пресс. – информ, 2004. – 920 с.
4. Применение атровастатина у больных с ревматоидным артритом / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Е. Л. Стуликова [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2006. -– № 3. – С. 38 – 41.
5. Ребровая О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Ребровая. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14-17.
7. Целуйко В. И. Эффективность симвастатина у больных ревматоидным артритом, рефрактерным к базисной терапии / В. И. Целуйко, В. В. Ярош // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 62 – 64.
8. Age, Increased Left Ventricular Mass, and Lower Regional Myocardial Perfusion Are Related to Greater Extent of Myocardial Dyssynchrony in Asymptomatic Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / B. Rosen, V. R. S. Fernandes, K. Nasir [et al.] // Circulation. – 2009. – № 120. – P. 859–866.
9. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease / R. D. Brook, R. L. Bard, S. Patel, [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – № 26. – P. 656–662.
10. Atorvastatin does not affect insulin sensitivity and the adiponectin or leptin levels in hyperlipidemic Type 2 diabetes / C. H. Chu, J. K. Lee, H. C. Lam, [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2008. – № 1. – P. 42–47.

11. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M. A. Descalzo [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – № 10. – P. 30.
12. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B – mode ultrasound. ARIC Investigators / G. Haward,, A. R. Sharrett, G. Heiss [et al.] // Stroke. – 1993. - № 24, - P. 1297 – 1304.
13. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // Lancet. - 1992. - № 340. – P. 1111-1115
14. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility / K. E. Sorensen, D. S Celermajer,, D. J. Spiegelhaltcr // Brit. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 247-253.

УДК 616.12 – 005.4 – 002 – 085

ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЕФЕКТУ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Іваницький І.В., Карлінська О.Г., Шевченко Т.І.

Резюме. Отримані нами дані свідчать, що аторвастатин впливає на розвиток атеросклеротичних уражень не тільки за рахунок нормалізації ліпідного профілю, а й за рахунок зниження активності запалення. Аторвастатин може бути рекомендований для комплексної терапії пацієнтів з ІХС та високими показниками активності системного запального процесу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, запалення, інтима-медія сонних артерій, аторвастатин.

УДК 616.12 – 005.4 – 002 – 085

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Иваницкий И.В., Карлинская Е.Г., Шевченко Т.И.

Резюме. Полученные нами данные свидетельствуют, что аторвастатин влияет на развитие атеросклеротических поражений не только за счёт нормализации липидного профиля, но и за счёт снижения активности воспаления. Аторвастатин может быть рекомендован для комплексной терапии пациентов с ИБС и высокими показателями активности системного воспалительного процесса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, интима-медия сонных артерий, аторвастатин.

UDC 616.12 – 005.4 – 002 – 085

Research Of Antiinflammatory Effect Of Atorvastatin At Patients With Ischemic Heart Disease

Ivanytskyi I.V., Karlinska O.G., Shevchenko T.I.

Summary. We take information that atorvastatin influences on development of atherosclerotic defeats not only due to normalization of lipid type but also due to the decline of activity of inflammation. Atorvastatin can be recommended for complex therapy of patients with ischemic heart disease and high indexes of activity of system inflammatory.

Key words: ischemic heart disease, inflammation, carotid artery intima-media thickness, atorvastatin.

Стаття надійшла 24.01.2012 р.