



В.В. Сиволап, Л.О. Курілець

## Вплив симвастатину на показники центральної гемодинаміки, функції зовнішнього дихання, агрегацію тромбоцитів та імунологічний статус у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** гемодинаміка, функція зовнішнього дихання, імунограма, агрегація тромбоцитів, негоспітальна пневмонія, симвастатин.

**Ключевые слова:** гемодинамика, функция внешнего дыхания, иммунограмма, агрегация тромбоцитов, негоспитальная пневмония, симвастатин.

**Key words:** hemodynamics, function of external breath, platelet aggregation, immunological status, community acquired pneumonia, simvastatin.

Наведено дані щодо впливу симвастатину на показники центральної гемодинаміки, функції зовнішнього дихання, агрегацію тромбоцитів та імунний статус у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи. Доведено, що симвастатин вірогідно покращує діастолічне наповнення лівого шлуночка, стан клітинного та гуморального імунітету, сприяє підвищенню об'ємних і швидкісних показників зовнішнього дихання, знижує ступінь і швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи.

Приведены данные о влиянии симвастатина на показатели центральной гемодинамики, функции внешнего дыхания, агрегации тромбоцитов и иммунный статус у больных негоспитальной пневмонией третьей группы. Доказано, что симвастатин достоверно улучшает диастолическое наполнение левого желудочка, состояние клеточного и гуморального иммунитета, способствует повышению объемных и скоростных показателей внешнего дыхания, снижает степень и скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных негоспитальной пневмонией третьей группы.

In the article cited data about influence of simvastatin on the indexes of central hemodynamics, functions of the external breathing, platelet aggregation and immunological status for patients by community acquired pneumonia of the third group. It is well-proven authors, that simvastatin improves the diastole filling of the left ventricle, state of cellular and humoral immunity for certain, instrumental in the increase of by volume and speed indexes of the external breathing, reduces a degree and speed of the ADF- induce a platelet aggregation for patients by community acquired pneumonia of the third group.

В Україні захворюваність дорослих на пневмонію складає 4,3–4,7 на 1000 населення [1]. Кількість хворих на пневмонію зростає з кожним роком [2].

Захворюваність на негоспітальну пневмонію осіб молодого і середнього віку коливається від 1 до 11,6 на 1000 населення; осіб старших вікових груп (понад 65 років) – від 25 до 44 на 1000 населення. Смертність в Україні в 1998–2000 рр. становила 10–13,3 на 100 000 населення (тобто померли 2–3% хворих на пневмонію) [3], в 2003 р. цей показник збільшився до 22,39 на 100 000 населення. Саме тому розробка нових методів лікування й/або удосконалення вже існуючих є найважливішим чинником поліпшення результатів терапії.

Останніми роками увагу дослідників привертають дані щодо впливу статинів на запалення не тільки в атеросклеротичній бляшці [4,5], але й у тканинах суглобів, легень, нирок при цілому ряді хронічних і важких патологічних станів неатеросклеротичної природи [6,7]. Статинам притаманні плейотропні ефекти, не пов'язані з їх ліпідознижуючими властивостями [8]. Дослідження Senior K. [9] продемонструвало, що у пацієнтів, госпіталізованих з важкими бактеріальними інфекціями та які отримували статини, вірогідність розвитку сепсису менша, ніж у пацієнтів, які не отримували статинотерапії.

Тому цікавим є вивчення впливу симвастатину на

перебіг запального процесу у легеневій тканині у хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи без супутньої патології.

### Мета роботи

Вивчити зміни показників центральної гемодинаміки, функції зовнішнього дихання, імунного статусу й агрегації тромбоцитів у хворих на негоспітальну пневмонію під впливом стандартної терапії з додаванням симвастатину.

### Матеріали і методи дослідження

До відкритого дослідження залучено 25 хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи, середній вік яких склав  $52,54 \pm 1,03$  років. З них 12 чоловіків і 13 жінок. Контрольну групу склали 30 майже здорових осіб відповідної статі та віку. Дослідження виконували на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ – пульмонологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №6», м. Запоріжжя. Проведення дослідження погоджено з локальним етичним комітетом ЗДМУ. До початку дослідження кожен хворий проходив процедуру підписання інформованої згоди.

Критерії залучення в дослідження: наявність у пацієнта верифікованої негоспітальної пневмонії третьої групи, письмова інформована згода на участь. Критерії виключення з дослідження: супутні гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність,

порушення ритму і провідності серця, цукровий діабет I, II типу, вагітність і лактація, алкоголізм, захворювання психоневрологічного характеру, наявність клінічно значущої супутньої патології, що включає хронічні захворювання легень, хронічну печінкову й ниркову недостатність, виразкову хворобу шлунка або 12-палої кишки у стадії загострення, злоякісні пухлини, хронічні запальні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, відмову від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз «негоспітальна пневмонія» встановлювався відповідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Загальноклінічне обстеження пацієнтів проводили згідно Протоколу надання медичної допомоги хворим на негоспітальну пневмонію (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №128 від 19.03.2007 р.). Відповідно до мети роботи, усім хворим на негоспітальну пневмонію третьої групи в день госпіталізації проводили трансторакальну ехокардіоскопію на ультразвуковому діагностичному приладі «My Lab 50 CV XVision» («Es-aote», Італія) з визначенням структурно-геометричних і функціональних показників за загальноприйнятою методикою [10]. Досліджено функцію зовнішнього дихання на комп'ютерному приладі «Спіроком», згідно сучасних методик проведення спірометрії [11], визначено об'ємні та швидкісні показники; оцінено АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у концентрації 5 мкмоль/л за методом G. Born [12], проведено імунологічне дослідження крові методом фенотипування лімфоцитів у тестах розеткоутворення з частками, вкритими моноклональними антитілами [13]. Для фенотипування лімфоцитів використано корпускулярні діагностикуми, які являють собою фіксовані частки еритроцитів барана чи латекс, вкриті моноклональними антитілами (виробництва Вітебського медичного університету, кафедри імунології та алергології, реєстраційний номер 67-005).

Усім хворим проведено стандартну антибактеріальну, дезінтоксикаційну, муколітичну терапію, згідно Наказу № 128 от 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Всім хворим на пневмонію додатково призначено симвастатин у добовій дозі 20 мг.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214-FAN5). Вивчення нормальності розподілу здійснено за тестом Шапіро-Уїлка. Застосовано параметричні й непараметричні методи. За нормального розподілу дані описової статистики представлено у вигляді середнього арифметичного та похибки стандартного арифметичного –  $M \pm m$ . Порівняння кількісних показників здійснено за тестом Стьюдента, якісних – за тестом Фішера. Усі статистичні тести двобічні, значущим вважали рівень  $p < 0,05$  [14].

### Результати та їх обговорення

Аналіз структурно-геометричних і функціональних показників серця не виявив їх вірогідних змін під впливом лікування із застосуванням статинів, за винятком єдиного параметра – максимальної швидкості трансмітрального кровотоку під час передсердної систоли. Спостерігалось достовірне зменшення внеску передсердної систоли у діастолічне наповнення лівого шлуночка на 13% ( $p < 0,05$ ) – з  $0,562 \pm 0,029$  до  $0,489 \pm 0,022$  м/с.

У доступній нам спеціальній літературі не знайдено даних щодо змін показників центральної гемодинаміки у хворих на негоспітальну пневмонію під впливом лікування статинами. Однак існують докази антиаритмічної дії статинів, яка доведена у дослідженні AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators) [15] й у проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні з оцінки впливу правастатину на частоту розвитку рецидивів ФП після проведення ЕК [16]. Доведено позитивний вплив статинів, а саме симвастатину на стан центральної гемодинаміки та функції міокарду у хворих з серцево-судинною патологією [17]. Під впливом ловастатину виявлено достовірне зменшення КДО та КСО у хворих на стенокардію і відповідне зростання ФВ та УО [18].

Аналіз показників функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію під впливом лікування з додаванням статинів виявив вірогідне збільшення відсотка ЖЄЛ вдиху (на 12,6%;  $p < 0,05$ ), відсотка ФЖЄЛ вдиху (на 18,2%;  $p < 0,05$ ), пікової об'ємної швидкості (ПОШ) вдиху (на 43,1%;  $p < 0,05$ ), максимальної об'ємної швидкості (МОШ) 25 (на 43,6%;  $p < 0,05$ ), МОШ 50 (на 45,5%;  $p < 0,05$ ), МОШ 75 (на 53%;  $p < 0,05$ ), середньої об'ємної швидкості (СОШ) 25–75 (на 49,4%;  $p < 0,05$ ), СОШ 75–85 (на 56,2%;  $p < 0,05$ ). Також відбулось достовірне збільшення показників видиху ОФВ<sub>0,5</sub> на 31,9% ( $p < 0,05$ ), відсотка ОФВ<sub>1</sub> – на 13,8% ( $p < 0,05$ ), ПОШ – на 41,2 % ( $p < 0,05$ ), відсотка ПОШ – на 40,2% ( $p < 0,05$ ), МОШ 25 – на 44% ( $p < 0,05$ ), відсотка МОШ 25 – на 41,6% ( $p < 0,05$ ), абсолютного значення МОШ 50 – на 40,2% ( $p < 0,05$ ), відсотка МОШ 50 – на 38,3% ( $p < 0,05$ ), абсолютного показника МОШ 75 – на 29,5% ( $p < 0,05$ ), СОШ 25–75 – на 37,4% ( $p < 0,05$ ) й відсотка СОШ 25–75 – на 35% ( $p < 0,05$ ) у хворих на негоспітальну пневмонію при додаванні до лікування статинів.

У спеціалізованих літературних джерелах не вдалось знайти даних щодо змін функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію під впливом лікування статинами. Проте існує думка, що протизапальні й антиоксидантні ефекти статинів дозволяють сповільнити зниження функції зовнішнього дихання навіть у хворих літнього віку [19]. За даними авторів [20], щорічне зниження ОФВ<sub>1</sub> і ЖЄЛ суттєво уповільнюється в осіб, які приймають статини, в порівнянні з хворими, які не їх вживали ( $p < 0,0001$ ). Показано, що пацієнти, які приймали статини, мали повільніший темп зниження ОФВ<sub>1</sub> і форсовану життєву

емність легень, у порівнянні з групою контролю. Існують дані щодо впливу симвастатину на перебіг бронхіальної астми, а саме доведено покращення показників ФЗД у хворих з цією патологією. Симвастатин позитивно впливає на ФЗД за рахунок протизапальної дії у таких пацієнтів [21,22].

Аналіз показників імунограми виявив достовірне збільшення процентного показника CD3 на 3,07% ( $p < 0,05$ ) і вмісту IgG на 64,7% ( $p < 0,05$ ) у хворих на негоспітальну пневмонію під впливом лікування з додаванням статинів.

У медичній літературі відсутні відомості про вплив лікування статинами на показники імунограми у хворих на негоспітальну пневмонію. Однак автори [23] спостерігали достовірне збільшення вмісту IgG під впливом терапії 52-тижневої терапії аторвастином у хворих на ІХС.

Аналіз показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів виявив достовірне зменшення ступеня агрегації на 40,4% ( $p < 0,05$ ) і швидкості агрегації тромбоцитів на 41,6% ( $p < 0,05$ ) у хворих на негоспітальну пневмонію при додаванні до лікування статинів.

Відомості спеціальної літератури про дію статинів на агрегацію тромбоцитів нечисленні й суперечливі. Так, за даними О.В. Покровської зі співавт. [24], ловастатин у дозі 20–80 мг/добу знижував АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на гіперхолестеринемію ІІа типу протягом 12 місяців лікування; за С.А. Діжовне зі співавт. [25], АДФ-індукована агрегація при лікуванні ловастатином хворих на гіперхолестеринемію достовірно підвищувалась. Застосування симвастатину в дозі

20 мг/добу протягом 12 тижнів призвело до зниження АДФ- і колагеніндукованої агрегації тромбоцитів також у хворих на гіперхолестеринемію. Застосування аторвастатину в дозі 80 мг/добу протягом 12 тижнів супроводжувалось зниженням агрегації тромбоцитів, індукованої арахідонової кислотою, в цілісній крові хворих гіперліпідемією. Прийом флувастатину у 25 хворих на гіперхолестеринемію також супроводжувався зниженням агрегації тромбоцитів. За результатами того ж дослідження флувастатин і ловастатин дозозалежно знижували агрегацію тромбоцитів *in vitro*, тоді як правастатин не мав подібного впливу [24,25]. Правастатин не впливав на АДФ-індуковану і спонтанну агрегацію тромбоцитів [26].

### Висновки

1. У хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи під впливом симвастатину відбувається покращення діастолічного наповнення лівого шлуночка за рахунок зменшення вкладу передсердної систоли.

2. Включення симвастатину в добовій дозі 20 мг у стандартну схему лікування негоспітальної пневмонії сприяє покращенню об'ємних (збільшення ФЖЄЛ на 18,2% ( $p < 0,05$ ) і швидкісних показників ФЗД), що віддзеркалюється в достовірному збільшенні ПОШ, МОШ, СОШ та ОФВ<sub>1</sub>.

3. У хворих на негоспітальну пневмонію третьої групи під впливом симвастатину має місце покращення функції клітинного імунітету за рахунок достовірного зростання CD3 на 3,07% ( $p < 0,05$ ) й вірогідне збільшення IgG на 64,7% ( $p < 0,05$ ), а також достовірно пригнічується ступінь і швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

### Література

1. Наказ № 128 от 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
2. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев [и др.] // Инфекции и антибактериальная терапия. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 99–117.
3. Феценко Ю.И. Пневмония сегодня: клинические варианты, этиология и этиотропная терапия / Ю.И. Феценко // Лікування та діагностика. – 2000. – №2. С. 18–24.
4. Improved outcomes in community-acquired pneumonia with prior statin use // Am J Med. – 2009. – №122 (5). – P. 15–17.
5. Nissen S.E. Reverse Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 43, №9. – P. 1071–1080.
6. Тверетінов О.Б. Вплив комбінованої терапії з включенням симвастатину на стан ендотелію у хворих із артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця / О.Б. Тверетінов, О.С. Зайченко, В.І. Молодан // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №4. – С. 16–19.
7. Kedissi J.I. The use of statins and lung function in current and former smokers / Kedissi J.I., Younis W.G., Chbeir E.A. et al. // Chest. – 2007. – №132 (6). – P. 1764–1771.
8. Chalmers J.D. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia / Chalmers J.D., Singanayagam A., Murray M.P., Hill A.T., Kopterides P., Falagas M.E. // Am J Med. – 2008. – №121 (11). – P. 1002–1007.
9. Senior K. Statin therapy may reduce sepsis risk / Senior K. // The Lancet Infectious Diseases. – 2004. – V. 4. – P. 191.
10. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials // J. of the Amer. Society of Echocardiography. – 2004. – Vol. 17. – P. 1086–1119.
11. Miller M.R. «Standardisation of spirometry». Series «ATS/ERS TASK FORCE: Standardisation of Lung Function Testing» / Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
12. Born G.V.R. Light on platelets / G.V.R. Born // J. Physiol. – 2005. – Vol. 568 (3). – P. 713–714.
13. Тузанкина И.А. Лабораторные методы диагностики иммунной недостаточности у детей: метод. реком. для врачей, студентов и интернов / И.А. Тузанкина, О.Г. Огурцова, Т.Ю. Азовская, В.Н. Шершнева – Екатеринбург, 1998. – 26 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
15. Какучая Т.Т. Оказывают ли гиполипидемические препараты антиаритмическое действие? / Какучая Т.Т. // Анналы аритмологии. – 2005. – №1. – С. 36–38.

16. Tveit A. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / Tveit A., Grundtvig M., Gunder-sen T. // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 780–782.
17. Munford R.S. Statins and acute-phase response / Munford R.S. // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344. – P. 2016–2018.
18. Tober J.A. Case history: Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA-reductase inhibitors / Tober J.A. // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2003. – V. 2 (7). – P. 517–526.
19. Alexeeff S.E. Statin Use Reduces Decline in Lung Function: VA Normative Aging Study Alexeeff et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – №176. – P. 742–747.
20. Kedissi J.I. The use of statins and lung function in current and former smokers / Kedissi J.I., Younis W.G., Chbeir E.A. et al. // Chest. – 2007. – №132 (6). – P. 1764–71.
21. Menzies D. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma / Menzies D., Nair A., Meldrum K.T. et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – №119 (2). – P. 328–335.
22. Стуров Н.В. Статины: наиболее важные аспекты применения / Стуров Н.В. // Трудный пациент. – 2007. – №5. – С. 23.
23. Воробьева Е.П. Влияние комбинированного применения аторвастатина и гипобаротерапии на показатели гуморального иммунитета, медиаторы воспаления и качество жизни у больных ишемической болезнью сердца / Воробьева Е.П. // Медицинские новости. – 2009. – №2. – С. 90–94.
24. Покровская Е.В. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина / Е.В. Покровская, Н.А. Ваулин, Н.А. Грацианский, О.В. Аверков, А.Д. Деев // Кардиология. – 2003. – №1. – С. 7–18.
25. Dujovne C.A. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients / Dujovne C.A., Harris W.S., Altman R. et al. // Am J Cardiol. – 2000. – №85. – P. 350–353.
26. Ваулин Н.А. Нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов / Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н., Аверков О.В. // Кардиология. – 1999. – Т. 39, №8. – С. 42–52.

**Відомості про авторів:**

Сиволап В.В., д. мед. н, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ.  
Курілець Л.О., заочний аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Сиволап Віталій Вікторович. 69093, м. Запоріжжя, вул. Звенигородська, 9-а, кв. 21.  
Тел.: (061) 233 60 48, (061) 222 66 52