

УДК 616-005.4-08:615.33.03

# АНТИШЕМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СИМВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Л.М. Яковлева, Т.М. Бонгар, В.І. Волков, О.О. Крахмалова

Інститут терапії ім. А.Т. Малої АМН України, Харків

**Ключові слова:** статини, дисфункція ендотелію, дисліпідемія, оксид азоту, оксидативний стрес, С-реактивний білок.

Поява та впровадження у клінічну практику статинів спричинили докорінні зміни в профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, зумовлених атеросклерозом [1, 2, 4]. Як засвідчили результати досліджень (AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, 4S, HPS, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT), застосування препаратів цієї групи сприяє зниженню коронарної смертності на 25—40% та на 26—30% зменшує ризик розвитку ішемічних подій [4, 6]. Слід зазначити, що позитивний результат, досягнутий у разі використання статинів, неможливо пояснити лише їх здатністю знижувати рівень ліпідів [1, 7, 8, 9, 16]. Терапевтичний каскад неліпідних ефектів статинів починає реалізовуватися вже через кілька тижнів лікування, що сприяє насамперед поліпшенню функціонального стану ендотелію, тобто відновлення балансу між вазодилатуючими та вазоконстрикторними. Це пояснюють збільшенням продукції оксиду азоту (NO) внаслідок посилення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [13], а також підвищенням біодоступності NO через обмеження окислювального стресу та пригнічення запальних реакцій [3, 5, 6, 12, 14]. Внаслідок комбінації зазначених ефектів з антиагрегаційною дією, впливом на стабілізацію атеросклеротичної бляшки за рахунок поєднання антипроліферативних та протизапальних властивостей в разі призначення статинів поліпшується перфузія міокарда та обмежується ішемія [7].

Мета дослідження — вивчити ліпідонезалежні ефекти симвастатину, строки їх розвитку і можливість використання для потенціювання антиангінальної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) зі стабільною стенокардією напруження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 62 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження III функціонального класу, які не менш ніж за 3 місяці до включення в дослідження перенесли Q-інфаркт міокарда. Середній вік становив ( $52,4 \pm 6,8$ ) року. Всі пацієнти отримували селективний  $\beta_1$ -блокатор метопролол у індивідуально підібраній дозі 100—200 мг/добу та ас-

пирин 100 мг/добу. 34 (55%) обстежених приймали «Престаріум» 4—8 мг/добу. Препарати та їхні дози не змінювали за місяць до початку і протягом всього періоду спостереження. 18 хворих (I група) з наявністю протипоказань або зазначень в анамнезі щодо побічних дій статинів отримували тільки базисну терапію. 44 хворим (II група) було призначено симвастатин (вазіліп) виробництва KRKA (Словенія) в дозі 20 мг/добу. Контрольну групу становили 10 здорових осіб, порівнюваних за віком з пацієнтами основних груп.

Тредміл-тест проводили на цифровій кардіодіагностичній системі з біговою доріжкою виробництва «Cardio-Control» (Нідерланди) за протоколом АСІР. Вимірювали час (с) до початку нападу стенокардії ( $T_1$ ), до розвитку депресії сегмента ST більш ніж 1 мм ( $T_2$ ) і до появи ангінозного болю, який потребував припинення навантаження ( $T_3$ ).

Функціональний стан ендотелію оцінювали за пробою з реактивною гіперемією, яку виконували на ультразвуковій системі «General Electric Logic 5» (США) з використанням лінійного мультисекторного датчика 7 МГц. Плечову артерію (ПА) лоцювали у продольному перерізі на 5—10 см вище ліктьового згину. Вимірювали діаметр ПА у стані спокою, після чого навколо плеча накладали манжету сфінгоманометра і накачували її до тиску, що на 50 мм рт. ст. перевищував систолічний артеріальний тиск. Тривалість оклюзії становила 5 хв. Через 60—90 с після зняття манжети вимірювали діаметр ПА. Потікозалежну дилатацію розраховували як приріст діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії щодо вихідного значення ( $\Delta D, \%$ ) [10]. Також оцінювали швидкісні характеристики кровоплину: максимальну лінійну та об'ємну швидкість кровоплину. Вивчали приріст цих показників, розрахований у відсотках до вихідних значень.

Ліпідний спектр крові — загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) — визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів «Human» (Німеччина); рівень

C-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Імтек» (Росія). Про- та антиоксидантний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) та SH-груп. Вміст стабільного метаболіту оксиду азоту — нітриту ( $\text{NO}_2$ ) у плазмі крові визначали фотометричним методом за реакцією Грися, суму метаболітів — нітриту та нітрату ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) — за допомогою набору реактивів «Total nitric oxide» виробництва R&D Systems (Велика Британія) після відновлення нітрату до нітриту нітратредуктазою.

Усі обстеження проводили до початку дослідження, через 2 та 4 тижні лікування. Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з оцінкою достовірності за t-критерієм Ст'юдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

До початку спостереження в обох групах хворих рівні  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  були вірогідно зниженими щодо контрольної групи (табл. 1), що відображує послаблення синтезу, тобто абсолютний дефіцит NO у хворих на ІХС [11]. За даними літератури відомо, що зменшення синтезу оксиду азоту в атеросклеротично уражених судинах зумовлено пригніченням експресії гена eNOS та зниженням активності цього ферменту [11, 13]. Слід зазначити, що одними з найімовірніших чинників пригнічення активності eNOS є пероксидмодифіковані ЛПНЩ, які виникають внаслідок оксидативного стресу та відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу [3, 5, 12].

Згідно з даними, наведеними у табл. 1, в обох групах хворих вміст у крові вторинного продукту пероксидного окиснення ліпідів — МДА був значно вищим, тоді як показника потужності антиоксидантного захисту — SH-груп — нижчим за такі у контрольній групі, що можна розцінювати як

свідчення порушення рівноваги між анти- і прооксидантними системами в бік останніх та розвитку оксидативного стресу.

Несприятливим чинником щодо синтезу NO у досліджуваних групах хворих також є гіперхолестеринемія, про що свідчить наявність зворотнього кореляційного зв'язку між рівнями ХСАЛПНЩ та нітриту ( $r = -0,59$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким чином створюються умови як для окислювальної модифікації ліпідів, зокрема ЛПНЩ з подальшим пригніченням eNOS та поглибленням абсолютного дефіциту NO. Водночас активнація процесів пероксидації зумовлює прискорення деградації ендogenous NO, що може поглиблювати ендотеліальні порушення внаслідок відносного дефіциту оксиду азоту та утворення високотоксичної похідної NO-пероксинітриту [12, 17].

Вже через 2 тиж у групі хворих, які отримували симвастатин, зафіксовано збільшення вмісту нітриту та суми  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  відповідно на 18 та 14% ( $P < 0,05$ ), що супроводжувалося підвищенням рівня SH-груп на 11% та зменшенням МДА на 21% (в обох випадках  $P < 0,05$ ). Через 4 тиж спрямованість змін зазначених показників зберіглася, що свідчить про подальше збільшення синтезу та стабільності ендogenous NO.

Поновлення функціонального стану ендотелію, за результатами проби з реактивною гіперемією, відбулося вже наприкінці 2-го тижня лікування: у II групі приріст діаметра плечової артерії становив 3,5%, лінійної швидкості кровоплину — на 6,6%, об'ємної швидкості кровоплину — на 4,6% (в усіх випадках  $P < 0,05$ ). Через 4 тиж лікування симвастатином спостерігалось подальше збільшення приросту швидкісних характеристик кровоплину та діаметра ПА, але жоден з досліджених показників не досяг значень контрольної групи (табл. 2).

У групі хворих, які отримували симвастатин, вірогідний гіполіпідемічний ефект встановлено нап-

Таблиця 1. Вплив симвастатину на гуморальні показники, пов'язані з метаболізмом оксиду азоту, в динаміці лікування

Показник	Контрольна група (n = 10)	I група (n = 18)			II група (n = 44)		
		До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$3,21 \pm 0,13$	$2,61 \pm 0,23^*$	$2,86 \pm 0,19^*$	$2,67 \pm 0,18^*$	$2,78 \pm 0,12^*$	$3,29 \pm 0,13^\#$	$3,37 \pm 0,20^\#$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ , мкмоль/л	$39,77 \pm 2,45$	$32,31 \pm 2,58^*$	$36,30 \pm 1,87$	$33,99 \pm 1,45^*$	$26,92 \pm 1,30^*$	$30,86 \pm 1,86^*^\#$	$34,31 \pm 2,36^\#$
МДА, мкмоль/л	$5,15 \pm 0,20$	$7,54 \pm 0,39^*$	$7,45 \pm 0,38^*$	$7,31 \pm 0,40^*$	$8,05 \pm 0,57^*$	$6,45 \pm 0,38^*^\#$	$6,81 \pm 0,33^*^\#$
SH-групи, ммоль/л	$731,8 \pm 17,8$	$488,1 \pm 12,7^*$	$490,3 \pm 13,8^*$	$498,5 \pm 14,8^*$	$527,1 \pm 14,8^*$	$580,9 \pm 20,1^*^\#$	$598,4 \pm 19,4^*^\#$

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою,

° —  $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником до лікування.

рикінці 4-го тижня лікування: вміст загального ХС знизився на 10%: з  $(5,75 \pm 0,11)$  до  $(5,19 \pm 0,13)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ); ХСЛПНЩ — на 14%: з  $(3,75 \pm 0,11)$  до  $(3,22 \pm 0,13)$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) порівняно з вихідними значеннями, хоча усі показники ліпідного спектра залишалися вищими за відповідні цільові рівні.

У нашому дослідженні тривалість гіполіпідемічної ефективності симвастатину збігається з терміном достовірного зниження рівня С-РБ (табл. 3). Нині цей білок є визнаним маркером напруженості запального процесу, який асоціюється з частотою індукованої ішемії міокарда, ступенем атеросклеротичного ураження вінцевих артерій (за даними коронароангіографії) і визначає прогноз у хворих зі стабільним перебігом ІХС [4, 6, 7].

У дослідженні PRINCE показано, що найбільше зниження рівня С-РБ відбувається за максимально ефекту правастатину щодо концентрації атерогенних фракцій ліпопротеїдів, що розглядається як підтвердження гіпотези щодо провідної ролі окислених ЛПНЩ в ініціації запальної ланки у патогенезі атеросклерозу [6]. Крім впливу на модифіковані окисленням ліпопротеїди, іншими можливими механізмами протизапальної дії статинів слід вважати зниження рівнів прозапальних цитокинів та внутрішньоклітинних адгезивних молекул [9, 15, 16].

До початку лікування групи хворих не відрізнялися за показниками толерантності до фізичного навантаження (табл. 4). Через 2 тиж терапії в обох групах зафіксовано відтворюваність показників фізичного навантаження, що вивчалися ( $T_1$ ,  $T_3$  та  $\Delta t$ ). Прийом симвастатину через 4 тиж сприяв потенціюванню антиішемічного ефекту терапії: час до розвитку ішемічних зміщень сегмента ST зріс з  $(132 \pm 11,0)$  до  $(156 \pm 10,3)$  с ( $P < 0,05$ ).

В нашому дослідженні під час проведення триміал-тесту у вихідному стані встановлено зворотну кореляційну залежність між рівнем С-РБ і часом  $T_2$  ( $r = -0,63$ ,  $P < 0,05$ ). У групі хворих, які отримували статини, через 4 тиж терапії зберігалися спрямованість і сила кореляційної залежності між  $T_2$  та рівнем С-РБ, а також встановлено нову залежність між  $T_2$  та рівнем ХС ЛПНЩ ( $r = -0,58$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким чином, проведені дослідження та аналіз літературних даних дають підстави дійти висновку, що антиішемічний ефект симвастатину пов'язаний з розвитком гіполіпідемічного та протизапального ефектів препарату.

#### ВИСНОВКИ

1. Ендотелійпротекторний ефект симвастатину розвивається вже через 2 тиж лікування, про що свідчить поліпшення гуморальних показників, які

Таблиця 2. Приріст швидкісних характеристик кровоплину і діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії в динаміці лікування, %

Приріст показника	Контрольна група (n = 10)	I група (n = 18)			II група (n = 44)		
		До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування
Діаметр ПА	$16,56 \pm 2,11$	$9,69 \pm 1,86^*$	$11,76 \pm 2,34^*$	$10,89 \pm 2,04^*$	$9,48 \pm 1,68^*$	$12,92 \pm 1,39^{\#}$	$13,85 \pm 1,89^{\#}$
Лінійна швидкість кровоплину	$41,79 \pm 4,33$	$24,56 \pm 2,23^*$	$25,23 \pm 3,87^*$	$27,14 \pm 3,45^*$	$23,11 \pm 2,45^*$	$29,67 \pm 2,71^{\#}$	$34,12 \pm 3,76^{\#}$
Об'ємна швидкість кровоплину	$20,31 \pm 2,41$	$13,05 \pm 2,77^*$	$14,11 \pm 2,17^*$	$15,48 \pm 2,29$	$14,13 \pm 1,54^*$	$18,73 \pm 2,02^{\#}$	$18,87 \pm 2,33^{\#}$

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою,

# —  $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником до лікування.

Таблиця 3. Динаміка рівня С-реактивного білка в сироватці крові під впливом терапії, мг/л

Показник	Контрольна група (n = 10)	I група (n = 18)			II група (n = 44)		
		До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 4 тиж лікування
С-РБ	$1,37 \pm 0,12$	$4,48 \pm 0,58^*$	$4,06 \pm 0,42^*$	$3,86 \pm 0,38^*$	$4,52 \pm 0,48^*$	$3,98 \pm 0,46^*$	$2,74 \pm 0,34^{\#}$

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з контрольною групою,

# —  $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником до лікування.

Таблиця 4. Антиішемічна ефективність симвастатину за результатами тредміл-тесту, с

Показник	І група (n = 18)		ІІ група (n = 44)	
	До лікування	Через 4 тиж лікування	До лікування	Через 4 тиж лікування
T <sub>1</sub>	132 ± 10,0	136 ± 14,2	128 ± 11,8	130 ± 13,2
T <sub>2</sub>	136 ± 12,4	140 ± 10,4	132 ± 11,0	156 ± 10,3*
T <sub>3</sub>	138 ± 13,6	142 ± 14,2	138 ± 12,6	158 ± 12,8

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з показником до лікування.

характеризують синтез (NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub>) та стабільність (МДА та SH-групи) оксиду азоту, а також відновлення функціонального стану ендотелію за результатами проби з реактивною гіперемією.

2. Через 4 тиж лікування реалізуються гіполіпідемічні (щодо рівнів загального ХС та ХСЛПНЩ)

та протизапальні (за рівнем С-РБ) ефекти симвастатину і спостерігається подальше відновлення функціонального стану ендотелію.

3. Симвастатин має антиішемічні властивості, пов'язані з гіполіпідемічним та протизапальним ефектом препарату.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология.— 2004.— № 8.— С. 96—104

2. Волков В.И., Запровальная О.Е. Первичная профилактика и лечение атеросклероза // Укр. тер. журн.— 2002.— № 4.— С. 6—15.

3. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач.— 2003.— № 4.— С. 70—75.

4. Грацианский Н.А. Применение статинов (симвастатина) показано всем больным с высоким риском осложнений коронарной болезни сердца независимо от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности // Кардиология.— 2002.— № 2.— С. 84—86.

5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология.— 2004.— № 2.— С. 72—81.

6. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Consilium.— 2003.— Т. 5, № 5.

7. Beattie M.S., Shlipak M.G., Liu H. et al. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study // Circulation.— 2003.— Vol. 107 (2).— P. 245—250.

8. Vocan T.M. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors // Curr. Opin. Investig. Drugs.— 2002.— Vol. 3 (9).— P. 1312—1317.

9. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24.— P. 225—248.

10. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111—1115.

11. Channon K.M., Qian H.S., George S.E. Nitric oxide synthase In atherosclerosis and vascular injury // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2000.— Vol. 20.— P. 1873—1881.

12. Li D., Mehta J.L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction // Endothelium.— 2003.— Vol. 10 (1).— P. 17—21.

13. Li H., Wallerath T., Munzel T., Fostermann U. Regulation of endothelial-type NO-synthase expression in pathophysiology and in response to drugs // Nitric oxide.— 2002.— Vol. 7 (3).— P. 149—164.

14. Mason J.C. Statins and their role in vascular protection // Clin. Sci. (London).— 2003.— Vol. 105 (3).— P. 251—266.

15. Omi H., Okayama N., Shimizu M. et al. Statins inhibit high glucose-mediated neutrophil-endothelial cell adhesion through decreasing surface expression of endothelial adhesion molecules by stimulating production of endothelial nitric oxide // Microvasc. Res.— 2003.— Vol. 65 (2).— P. 118—124.

16. Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins // Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 99 (1).— P. 95—112.

17. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23 (5).— P. 729—736.

## АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Л.Н. Яковлева, Т.Н. Бондарь, В.И. Волков, Е.О. Крахмалова**

Установлено, что применение симвастатина через 2 нед приводит к улучшению функционального состояния эндотелия за счет увеличения синтеза и повышения стабильности эндогенного оксида азота. Антиишемический эффект терапии проявляется через 4 нед за счет развития гиполипидемического (общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) и противовоспалительного (по уровню С-реактивного белка) эффектов.

## ANTI-ISCHEMIC EFFICIENCY OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**L.N. Yakovleva, T.N. Bondar, V.I. Volkov, E.O. Krakhmalova**

It has been established, that the use of Simvastatin for 2 weeks results in the improvement of endothelial functional state due to increase of endogenous nitric oxide synthesis and enhancement of its stability. Anti-ischemic efficiency of therapy became apparent after 4 weeks of therapy as a result of development of lipid-lowering (total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol) and anti-inflammatory (by CRP level) effects of Simvastatin.