

# «СИМВАТИН» У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ

*О.О. Чернобривенко*

*Антигіпертензивний центр Дарницького району, Київ*

**Ключові слова:** атеросклероз, профілактика, симвастатин.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною смертності населення у більшості індустріальних країн [1]. Показник смертності від ССЗ в Україні 2005 року досяг рівня 1037,7 на 100 000 населення і є найвищим у Європі. До того ж на відміну від інших європейських держав, де середня тривалість життя становить від 79 до 81 року і пік серцево-судинної смертності припадає на доволі похилий вік, середня тривалість життя в Україні вже у 2002 р. становила 61,7 року в чоловіків та 73,3 року в жінок (за даними Фонду народонаселення ООН), тенденція до її подальшого скорочення зберігається. Крім того, у нашій країні в більшості випадків інвалідність внаслідок ССЗ (56,7%) отримують саме у працездатному віці [1]. Значна частина українців стають інвалідами або помирають від ССЗ передчасно, у розквіті професійних та інтелектуальних можливостей, що призводить до величезних, незворотних та нічим не виправданих втрат як людських, так і матеріальних ресурсів держави. Однією з головних причин такого становища є епідемія атеросклерозу, який і зумовлює розвиток найнебезпечніших ССЗ — ішемічної хвороби серця (ІХС) та цереброваскулярних хвороб (ЦВЗ). Саме на ІХС та ЦВЗ припадають найбільші частки у нозологічній структурі смертності та інвалідності в Україні [1]. Тому проблему масової вторинної профілактики атеросклерозу на популяційному рівні без усякого перебільшення можна вважати питанням національної безпеки нашої держави.

Стандартом вторинної профілактики атеросклерозу у світі протягом останніх років є застосування статинів, що передбачено всіма нині чинними рекомендаціями провідних медичних наукових товариств Європейського Союзу, Великобританії, США та Канади [5, 9, 10, 11, 17, 21, 27, 28, 29]. Ефективність вказаної групи препаратів щодо зниження серцево-судинної смертності та частоти будь-яких судинних (коронарних, церебральних, периферійних) ускладнень атеросклерозу доведено численними дослідженнями, виконаними за

всіма сучасними вимогами доказової медицини, та підтверджено вже більше ніж п'ятнадцятирічним практичним досвідом застосування статинів сотнями тисяч пацієнтів у всьому світі [6, 8, 12, 14, 18, 19, 20, 22, 25, 31, 32]. За цей час було вивчено так звані плейотропні, тобто не пов'язані з впливом на обмін ліпідів механізми дії статинів. Численні дослідження та спостереження переконливо свідчать, що статини здатні сповільнювати розвиток серцевої недостатності, захворювань цереброваскулярних та периферійних судин, пригнічують запальні реакції в атеросклеротичних бляшках та стінках судин, сприяють зниженню ризику тромбоемболії, сприяють впливають на обмін глюкози, зменшують дисфункцію ендотелію, посилюють дію антигіпертензивних засобів [2, 16, 18, 26, 31].

Остання властивість статинів може бути дуже важливою для осіб з атеросклерозом та артеріальною гіпертензією (АГ), особливо в разі тяжкого перебігу останньої, коли для досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) доводиться у більшості випадків призначати одночасно 3—4 препарати. У такій ситуації навіть незначне додаткове зниження АТ може мати вирішальне значення для зменшення критичного рівня сумарного ризику серцево-судинних ускладнень у конкретного пацієнта. З іншого боку, якби вживання статину дало б змогу контролювати АТ меншими дозами або меншою кількістю антигіпертензивних засобів, це призвело б до зменшення загальних витрат на лікування та підвищення прихильності пацієнтів до тривалої терапії.

Останніми роками зроблено висновок, що статини потрібно призначати всім хворим з доведеним атеросклеротичним ураженням судин будь-якого ступеня та локалізації, незалежно від початкового рівня загального холестерину та інших ліпідів. Перш ніж призначати статини, у кожному конкретному випадку потрібно брати до уваги передусім не початкові рівні ліпідів крові, а сумарний індивідуальний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, розрахований за прийнятною для даної

країни шкалою ризику (EuroSCORE, Framingham або інші) [7, 9, 17]. Це зафіксовано в останніх версіях рекомендацій провідних медичних товариств світу, де розглядаються питання вторинної профілактики атеросклерозу [5, 10, 11, 17, 21, 27, 28].

Низку статинів сьогодні офіційно дозволено до застосування в Україні: ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин. Проте оригінальні препарати мають високу вартість, внаслідок чого найбільшчими роками в наших умовах навряд чи реально розраховувати на можливість масового використання їх для довготривалої вторинної профілактики атеросклерозу.

Тому постає питання ефективності та безпечності доступніших генеричних препаратів, які офіційно дозволені до медичного застосування у нашій країні. Оскільки одним з найбільше вивчених статинів з оптимальним співвідношенням ефективності/безпечності з понад 10-річним світовим досвідом застосування є симвастатин [6, 8, 12, 14, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32], ми провели клінічне дослідження препарату «Симватин» (симвастатин виробництва компанії «Фарма Інтернешенал»).

Мета дослідження — вивчення ефективності та безпечності застосування, а також впливу на артеріальний тиск препарату «Симватин» (виробництва фармацевтичної компанії «Pharma International», Йорданія) з метою вторинної профілактики атеросклерозу в осіб з тяжкою АГ II стадії та високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень за шкалою EuroSCORE [7].

Дослідження відкрите рандомізоване типу «випадок—контроль».

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### *Критерії включення:*

- анамнез тяжкої АГ (3 ступеня за класифікацією Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіології (2003): без застосування антигіпертензивних препаратів систолічний АТ  $\geq 180$  мм рт. ст. та/або діастолічний АТ  $\geq 110$  мм рт. ст.) II стадії (за класифікацією Української асоціації кардіологів (2004) [3, 13];

- задовільний медикаментозний контроль АТ протягом попереднього місяця за даними офісного вимірювання та домашнього самостійного вимірювання (80% вимірів у межах рекомендованих цільових рівнів [3]), якщо немає змін антигіпертензивної терапії протягом 2 міс до включення в дослідження;

- ознаки атеросклеротичних змін аорти та/або магістральних артерій голови і шиї за даними ультразвукових методів дослідження;

- ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом найближчих 10 років за шкалою EuroSCORE  $\geq 5\%$  [7].

#### *Критерії виключення:*

- активна форма захворювання печінки або дворазове перевищення нормальних рівнів АсАТ та/або АлАТ;

- супутні тяжкі хвороби нирок (швидкість клубочкової фільтрації за формулою D. Cockcroft та M.Gault  $< 70$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), легенів, системи кровоотворення;

- аутоімунні та онкологічні захворювання;  
- захворювання щитоподібної залози;  
- вживання статинів або інших гіполіпідемічних препаратів попередні 6 міс;  
- потреба в корекції медикаментозного контролю АТ;  
- низька прихильність пацієнта до виконання медичних рекомендацій та прийому ліків.

Дослідна група пацієнтів, рандомізація і терапія

За допомогою описаної нами раніше комп'ютерної бази даних «Datacard 1.0» [4] з осіб, за якими спостерігали в Антигіпертензивному центрі Дарницького району Києва протягом 2005—2006 рр. було складено список з 237 пацієнтів, котрі відповідали вказаним вище критеріям. Методом конвертів з цього переліку для участі в дослідженні відібрано 40 хворих, 36 з яких завершили дослідження (табл. 1). Серед цих пацієнтів переважали жінки (61,1%) та особи віком до 60 років (середній вік 56,2 року). Не менше ніж 2 міс перед дослідженням та протягом дослідження всі хворі постійно отримували індивідуально підібрані комбінації від 2—4 антигіпертензивних препаратів з 5 груп першого вибору (тіазидоподібні діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністи кальцію, бета-адреноблокатори, сартани) згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004) [3]. Крім того, 22 пацієнти (61,1%) додатково вживали 100 мг аспірину на добу (ввечері після їди). Доз та схем прийому антигіпертензивних препаратів та аспірину у процесі дослідження не змінювали. Всіх пацієнтів раніше (за кілька місяців до включення в дослідження) було навчено самостійному вимірюванню АТ за допомогою стандартного механічного тонометра, вони вели щоденники АТ з реєстрацією ранкових та вечірніх рівнів АТ до вживання препаратів під час дослідження та не менше ніж 1 міс до його початку. Для порівняльного статистичного аналізу даних самостійного вимірювання застосовували показники АТ окремо ранком та ввечері, усереднені по кожному пацієнту за періоди 5 днів до початку та 5 днів до завершення дослідження.

Усім відібраним пацієнтам призначали препарат «Симватин» (виробництва фармацевтичної компанії «Pharma International», Йорданія) у рекомендованій стандартній середній дозі 20 мг/добу [5, 10, 11, 12, 21, 29] ввечері після їди (з інтервалом 60 хв від моменту вживання аспірину в осіб, яким його призначали) протягом 30 днів. Контрольну групу становили ті самі пацієнти до призначення «Симватину».

#### *Обсяг обстеження*

1. До призначення симвастатину:  
- офісний контроль АТ та ЧСС не рідше ніж 1 раз на тиждень протягом 1 міс;

Таблиця 1. Основні параметри відібраних пацієнтів, що завершили дослідження (n = 36)

Показник	Значення
Середній вік, роки	56,2 ± 7,1
Кількість чоловіків	14 (38,9%)
Кількість жінок	22 (61,1%)
Індекс маси тіла	29,5 ± 3,7
Тривалість АГ у анамнезі, роки	10,4 ± 5,5
Максимальний документований АТ в анамнезі, мм рт. ст.: систолічний; діастолічний	202,4 ± 18,2 118,3 ± 7,0
Кількість осіб з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) за даними: ЕКГ (критерії Sokolow-Lyon); ЕхоКГ	30 (83,3%) 36 (100%)
Кількість осіб з ознаками атеросклерозу аорти за ЕхоКГ	36 (100%)
Кількість осіб з ознаками атеросклерозу магістральних судин голови та шиї за даними дуплексного УЗД	31 (86,1%)
Кількість осіб з СН I ст.: II ФК (класифікація NYHA); III ФК	14 (38,9%) 5 (13,9%)
Супутня антигіпертензивна терапія (особи з призначеними препаратами): діуретики (індапамід); інгібітори АПФ; антагоністи кальцію; бета-адреноблокатори; сартани	36 (100%) 30 (83,3%) 19 (52,8%) 16 (44,4%) 5 (13,9%)
Кількість осіб, що вживали аспірин	22 (61,1%)

- самоконтроль АТ механічним тонометром пацієнтами щоденно двічі на добу (ранком та ввечері перед вживанням ліків) з реєстрацією отриманих даних у індивідуальному щоденнику протягом 1 міс;

- загальноклінічне обстеження;
- вимірювання зросту та маси тіла з розрахунком індексу маси тіла;
- загальний аналіз крові (зокрема і лейкоцитарна формула);
- визначення рівня глюкози крові;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові (АсАТ, АлАТ, загальний білірубін, креатинін, сечовина, загальний білок) та ліпідограма (загальний холестерин (зХС), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХсЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХсЛПВЩ), тригліцериди (ТГ));
- розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою D. Cockcroft та M. Gault;
- електрокардіограма у 12 загальноприйнятих відведеннях (ЕКГ);
- ехокардіограма з розрахунком параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та маси міокарда лівого шлуночка (за формулою L. Teichholtz);

- дуплексне ультразвукове дослідження (УЗД) магістральних судин голови та шиї;

- офтальмоскопія (огляд очного дна).

2. Протягом періоду вживання симвастатину:

- офісний контроль АТ та ЧСС, а також самопочуття пацієнтів не рідше ніж 1 раз на тиждень;
- самоконтроль АТ пацієнтами механічним тонометром щоденно двічі на добу (ранком та ввечері перед прийомом ліків) з реєстрацією отриманих даних у індивідуальному щоденнику;
- повторні: загальноклінічне обстеження, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, визначення рівня глюкози крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (АСТ, АЛТ, загальний білірубін, креатинін, сечовина, загальний білок) та ліпідограма (зХС, ХсЛПНЩ, ХсЛПВЩ, ТГ), розрахунок ШКФ, ЕКГ та ЕхоКГ у 25—30-й день прийому симвастатину.

Для реєстрації та обробки отриманої інформації використана власна комп'ютерна база даних «Datacard 1.0» [4]. Статистичний аналіз результатів дослідження проведено за допомогою пакета аналізу даних програми «Microsoft Excel 2002». Достовірність змін досліджуваних параметрів виз-

начали за допомогою парного двовибіркового t-тесту Стьюдента для середніх.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Один пацієнт вибув із дослідження через розвиток побічної дії на один з антигіпертензивних препаратів, що потребувало його відміни та відповідної корекції терапії, ще 3 пацієнти, оскільки були мало прихильні до лікування. Таким чином, дослідження завершили 36 пацієнтів, дані яких і включено до остаточного аналізу.

Динаміку рівнів ліпідів крові наведено у табл. 2. Рівень загального холестерину, який до лікування у жодного пацієнта не досягав рекомендованих цільових значень, завдяки терапії симвастатином статистично достовірно знизився у середньому на 1,63 ммоль/л, або на 25,6%. При цьому у 13 пацієнтів (36,1%) вдалося досягти рекомендованого цільового рівня в межах 4,0—4,5 ммоль/л. У 2 пацієнтів (5,6%) рівень загального холестерину навіть вийшов за нижню рекомендовану межу (< 4,0 ммоль/л), що свідчить про їхню високу чутливість до препарату та про можливість в окремих випадках утримання цільового рівня зХС меншою дозою симвастатину. Таким чином, рівня зХС < 4,5 ммоль/л досягнуто у 15 осіб (41,7%). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перед початком терапії симвастатином також у жодного пацієнта не дорівнював рекомендованому цільовому значенню (< 2,50 ммоль/л). Його після лікування зареєстровано в 16 (44,4%) осіб. При цьому середній рівень ХсЛПНЩ знизився на 0,82 ммоль/л (24,6%). У той же час цільового рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності вдалось досягти у 15 (48,4%) з 31 особи, що мали його початкове зниження, менше цільового рівня. Середній рівень ХсЛПВЩ завдяки застосуванню симвастатину підвищився на 0,14 ммоль/л, або на 14,4%. Початкове перевищення рекомендованого цільового рівня (< 1,90 ммоль/л) тригліцеридів спостерігалось у 19 пацієнтів (52,8%) за середнього по групі рівня 1,87 ммоль/л. Внаслідок лікування рівень ТГ зменшився на 0,23 ммоль/л (12,1%), проте різниця не була статистично достовірною. Рекомендованого цільового рівня ТГ досягнуто в 7 (36,8%) із 19 осіб, що мали його підвищення до вживання симвастатину.

Загалом динаміка рівнів ліпідів крові на тлі терапії симвастатином відповідала даним наукової літератури [12, 19, 23].

За даними офісного та домашнього самостійного вимірювання (табл. 3) після лікування симвастатином спостерігалось зниження середніх по групі рівнів АТ на обох руках як у офісних, так і у домашніх умовах, проте відмінність виявилась статистично достовірною лише для систолічного АТ. Протягом 1 міс до призначення симвастатину середні по групі рівні АТ суттєво незмінювалися, це свідчить про можливість посилення симвастатином ефекту супутньої антигіпертензивної терапії, одним із вірогідних механізмів якого є зменшення ендотеліальної дисфункції та жорсткості великих артерій, що, за даними наукової літератури, спостерігається ще до початку явного гіполіпідемічного ефекту препарату [26]. На наш погляд, недостовірність змін діастолічного АТ, який також мав тенденцію до зниження, можна пояснити недостатньою тривалістю дослідження та відносно незначною кількістю пацієнтів.

Суттєвих побічних явищ, які б потребували відміни або зменшення дози симвастатину та/або специфічного лікування, протягом дослідження не було. Зафіксовано статистично недостовірну тенденцію до незначного збільшення рівнів аспартат-амінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), які у жодного пацієнта не вийшли за межі норми (табл. 4).

Також зареєстровано статистично недостовірну тенденцію до зменшення маси міокарда лівого шлуночка та підвищення швидкості клубочкової фільтрації. Як відомо, ці показники вважаються одними з найпотужніших предикторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, а їхня корекція — одним із найважливіших завдань вторинної профілактики артеріальної гіпертензії [3, 13, 28, 30]. Та оскільки всі пацієнти тривалий час приймали антигіпертензивні препарати, здатні впливати як на гіпертрофію лівого шлуночка, так і на функції нирок, пов'язати вказані зміни з дією якогось окремого засобу в межах цього дослідження неможливо. З іншого боку, додаткове зниження АТ на тлі лікування симвастатином та його плеiotропні ефекти теоретично повинні були б сприяти таким змінам.

Таблиця 2. Динаміка середніх по групі рівнів ліпідів крові (n = 36), ммоль/л

Показник	До лікування (M ± m)	Після лікування (M ± m)	P	Приріст
зХс	6,39 ± 0,72	4,76 ± 0,36	< 0,001	– 1,63 (25,5%)
ХсЛПНЩ	3,33 ± 0,32	2,51 ± 0,14	< 0,001	– 0,82 (24,6%)
ХсЛПВЩ	0,96 ± 0,02	1,13 ± 0,02	< 0,001	+ 0,17 (17,5%)
Тг	1,87 ± 0,36	1,64 ± 0,19	> 0,05*	– 0,23 (12,1%)

Примітка. \* Відмінність недостовірною.

Таблиця 3. Динаміка рівнів АТ (n = 36)

Показник		До лікування	Після лікування	P
<b>Офісний АТ, мм рт. ст.</b>				
Права рука	систоличний	139,7 ± 4,5	124,0 ± 5,7	< 0,001
	діастолічний	92,1 ± 7,2	88,3 ± 6,6	> 0,05*
Ліва рука	систоличний	136,3 ± 4,1	121,5 ± 5,2	< 0,001
	діастолічний	85,2 ± 5,5	81,2 ± 7,2	> 0,05*
<b>Самостійне вимірювання АТ, мм рт. ст.</b>				
Ранок	систоличний	132,5 ± 5,2	122,2 ± 6,1	< 0,05
	діастолічний	86,6 ± 6,0	84,7 ± 5,8	> 0,05*
Вечір	систоличний	129,8 ± 4,7	122,9 ± 3,9	< 0,05
	діастолічний	83,9 ± 3,5	82,1 ± 3,2	> 0,05*

Примітка. \* Відмінність не достовірна.

Таблиця 4. Окремі параметри пацієнтів до та після лікування, М ± m (n = 36)

Показник	До лікування	Після лікування	P
Маса міокарда лівого шлуночка за L.Teichholtz, г	215,8 ± 14,9	210,6 ± 12,7	> 0,05*
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	95, 5 ± 12,7	101,1 ± 9,0	> 0,05*
Глюкоза крові, ммоль/л	4,71 ± 0,64	4,58 ± 0,77	> 0,05*
АсАТ, мкмоль / ч · мл	0,27 ± 0,11	0,34 ± 0,10	> 0,05*
АлАТ, мкмоль / ч · мл	0,32 ± 0,14	0,37 ± 0,09	> 0,05*
Гемоглобін, г/л	141,5 ± 10,1	140,7 ± 9,6	> 0,05*

Примітка. \* Відмінність не достовірна.

### ВИСНОВКИ

1. В осіб із тяжкою артеріальною гіпертензією II стадії та високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень застосування препарату «Симватин» виробництва фармацевтичної компанії «Pharma International» (Йорданія) у добовій дозі 20 мг протягом до 1 міс призводить до статистично достовірного зниження рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності відповідно на 25,6 та 24,6% і досягнення рекомендованих цільових значень вказаних показників у 41,7 та 44,4% пацієнтів. Спостерігалось статистично достовірне збільшення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 14,4%, що дало

зможу досягти його рекомендованого цільового рівня у 48,4% пацієнтів.

2. Застосування «Симватину» в добовій дозі 20 мг протягом до 1 міс посилювало ефективність супутньої антигіпертензивної терапії, що за відсутності змін останньої виявлялося статистично достовірним зниженням систолічного АТ на обох руках за даними офісного вимірювання, а також ранкового та вечірнього систолічного АТ за даними самостійного вимірювання.

3. Вказаний режим прийому «Симватину» в досліджених пацієнтів не супроводжувався значними побічними явищами, які б потребували відміни препарату та/або специфічного лікування.

4. З урахуванням відомих показань та протипоказань до застосування, а також стандартних заходів контролю ефективності й безпечності терапії «Симватин» є достатньо ефективним та безпеч-

ним препаратом, придатним для вторинної профілактики атеросклерозу в осіб із тяжкою артеріальною гіпертензією та високим ризиком фатальних серцево-судинних ускладнень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Динаміка стану здоров'я населення України за 1995—2005 роки. Аналітико-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка.— АМН України, Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска.— К., 2006.— 71 с.
2. *Лутай М.І., Мітченко О.І.* Діагностика, профілактика та лікування дисліпідемій / Метод. рекомендації робочої групи Українського наукового товариства кардіологів з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС.— К., 2004.— 34 с.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 3-є видання, випр. та доповн.— К., 2004.— 83 с.
4. *Чернобривенко О.О.* Досвід використання комп'ютерної бази даних у організації вторинної профілактики серцево-судинних захворювань / Матер. науково-практ. конференції «Організація системи якості медичної допомоги, медичних послуг населенню із застосуванням інформаційних технологій».— К.— С. 201—202.
5. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins // *J. of the American College of Cardiology.*— 2002.— Vol. 40, N 3.— P. 567—572.
6. *Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.*— 2005.— Vol. 366.— P. 1267—1278.
7. *Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 987—1003.
8. *Corvol J.C., Bouzamondo A., Sirol M. et al.* Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials // *Arch. Intern. Med.*— 2003.— Vol. 163.— P. 669—676.
9. *De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1601—1610.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285.— P. 2486—2497.
11. *Genest J., Frohlich J., Fodor G., McPherson R.* Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update // *CMAJ.*— 2003.— Vol. 169.— P. 921—924.
12. *Gotto A.M.* Review of Primary and Secondary Prevention Trials with Lovastatin, Pravastatin, and Simvastatin // *The American Journal of Cardiology.*— 2005.— Vol. 96 (5A).— P. 34F—38F.
13. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.*— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.
15. *Horwich T.B., MacLellan W.R., Fonarow G.C.* Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— P. 642—648.
16. *Hulley S.B., Grady D., Browner W.S.* Statins: underused by those who would benefit // *BMJ.*— 2000.— Vol. 321.— P. 971—972.
17. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice // *Heart.*— 2005.— Vol. 91(suppl. V).— P. V1—V52.
18. *Kjekshus J., Pedersen T.R., Olsson A.G. et al.* The effects of simvastatin on the incidence of chronic heart failure in patients with coronary heart disease // *J. Card. Fail.*— 1997.— P. 249—254.
19. *Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R.* Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ.*— 2003.— Vol. 326.— P. 1423.
20. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS) // *Lancet.*— 1994.— Vol. 344.— P. 633—638.
21. Managing Abnormal Blood Lipids. A Collaborative Approach. AHA Scientific Statement // *Circulation.*— 2005.— Vol. 112.— P. 3184—3209.
22. *Manuel D.G., Kwong K., Tanuseputro P., Lim J. et al.* Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study // *BMJ.*— 2006.— Vol. 332.— P. 1419—1424.
23. *Molgaard J., Warjekstam S., Olsson A.G.* Efficacy and safety of simvastatin for high-risk hypercholesterolemia // *Am. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 83.— P. 1043—1048.
24. *Prisant L.M.* Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes // *J. Clin. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 423—430.
25. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.*— 1994.— Vol. 344.— P. 1383—1389.
26. *Robinson J.G., Smith B., Maheshwari N., Schrott H.* Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— P. 1855—1862.
27. *Snow V., Aronson M.D., Hornbake E.R. et al.* Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 140.— P. 644—649.
28. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28, Suppl. 1.— P. S4—S36.
29. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94 / National Institute for Health and Clinical Excellence.— London.— January 2006.— 45 p.

30. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // JAMA.— 2003.— Vol. 289.— P. 2560—2572.

31. *Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson Jr.T., Basson C.T.* The evolving role of statins in the management of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 35, N 1.— P. 1—10.

32. *Wei L., Ebrahim Sh., Bartlett Ch., Davey P.D.* Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials // BMJ.— 2005.— Vol. 330.— P. 821—825.

---

### **«СИМВАТИН» ВО ВТОРИЧНОЇ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ОПИТ ПРИМЕНЕННЯ**

**О.О. Чернобривенко**

Аналізуються результати рандомізованого дослідження типу «случай—контроль», проведеного в антигіпертензивному Центрі Дарницького району г. Києва в 2005—2006 гг. по изучению ефективності і безпеки препарату «Симватин» (симвастатин) с целью вторичной профилактики атеросклероза у лиц с тяжелой АГ II стадии и высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале EuroSCORE.

Прием препарата в суточной дозе 20 мг сроком 1 мес позволил снизить уровни общего холестерина та холестерина липопротеинов низкой протности соответственно на 25,6% и 24,6%. Усилилась эффективность сопутствующей антигіпертензивной терапії. Существенных побочных явлений не наблюдалось.

### **SIMVASTATIN IN THE SECONDARY PROPHYLAXIS OF ATHEROSCLEROSIS AT ARTERIAL HYPERTENSION: AN EXPERIENCE OF APPLICATION**

**O.O. Chernobrivenko**

The analysis has been made for the results of the randomized trial of «a case-control» type conducted in the Antihypertensive Center of Darnitskiy region of Kiev city in years 2005—2006. The trial was aimed on the study of effectiveness and safety of Simvastatin medication used for secondary atherosclerosis prophylaxis in subjects with severe II stage AH and high risk of fatal cardiovascular complications defined with the use of EuroSCORE scale.

One month drug administration in a daily dose of 20 mg resulted in the decrease of total cholesterol and low density lipoproteins cholesterol by 25.6% and 24.6% correspondingly. The effectiveness of the accompanied antihypertensive therapy was enhanced. There were no significant side effects.