

ВЛИЯНИЕ «СИМВАТИНА» НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар, Т.И. Бондаренко, А.Л. Опарин

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эндотелиальная дисфункция, липопротеины, С-реактивный белок, симвастатин.

Атеротромбоз, определяемый как поврежденная атеросклеротическая бляшка со сформированным тромбом, по-прежнему является ведущей причиной смерти во всем мире. Коронарный атеротромбоз — важнейшее событие в патофизиологии ишемической болезни сердца (ИБС) и кульминационный этап в развитии атеросклеротической бляшки [13, 25].

Считается, что причинами атеротромбоза являются разрыв фиброзной оболочки атероматозной бляшки и/или поверхностные эрозии эндотелия. Нестабильность атероматозной бляшки морфологически проявляется наличием тонкой оболочки, эксцентричным расположением некротического ядра, состоящего из липидов и клеточных фрагментов. Предполагается, что наиболее уязвимая часть фиброзной оболочки бляшки иногда испытывает чрезмерное напряжение, а слишком мягкое липидное ядро не в состоянии выдерживать это напряжение. На границе между тонкой частью фиброзной оболочки и здоровой сосудистой тканью биомеханическое напряжение вызывает разрыв оболочки бляшки (механический стресс на фиброзной оболочке превосходит критический уровень переносимости напряжения фиброзной оболочкой и поддерживающим ее липидным ядром — «пассивный» разрыв). В липидном ядре доля нерастворимого твердого моногидрата холестерина увеличена за счет полужидких его эфиров [10]. Липидное ядро нестабильной бляшки на несколько порядков мягче, чем в обычно организованной атеросклеротической бляшке. Кроме того, в липидном ядре нестабильной атеромы накапливаются протромбогенные субстанции. По данным Лии (1997), при сравнении атероматозного ядра, взятого из пораженного участка, богатого пенстыми клетками, с содержимым склерозированных или фибролипидных бляшек в первых *in vitro* обнаружено значительно больше тканевого фактора

(тромбопластина), который связывает фактор VI, что ведет к активации IX и X факторов и, в конечном счете, к тромбозу. Причем тканевой фактор был обнаружен как в некротической, так и в клеточной части липидного ядра [15].

Сегодня большое внимание уделяется и фактору воспаления. Если признаки локального воспаления в атероме были известны патологоанатомам давно, то роль системного воспаления широко дискутируется и активно исследуется лишь в последнее время. В частности, выявлены значительные изменения содержания С-реактивного белка (С-РБ) при дестабилизации стенокардии. Показано не только повышение уровня данного протеина при нестабильной стенокардии, но и то, что это повышение может быть маркером плохого прогноза. С-РБ является острофазовым реактантом и синтезируется гепатоцитами в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами, особенно ИЛ-6. С-РБ обнаруживают в атеросклеротических бляшках (но не в нормальной стенке артерии), его появление при раннем атеросклеротическом повреждении предшествует появлению макрофагов. Недавно было обнаружено, что С-РБ способен индуцировать экспрессию адгезивных молекул и хемокинов на клетках эндотелия человека. Кроме того, он способствует продукции моноцитами тканевого фактора. Вполне возможно, что С-РБ не только маркер воспаления и плохого прогноза, но также и патогенетический фактор развития острого коронарного синдрома (ОКС). Предполагается, что системное воспаление может инициировать процесс разрыва бляшки. «Активный» разрыв бляшки связан с воздействием макрофагов на покрышку бляшки. Показано, что увеличение количества макрофагов и их активация — ответная реакция на повышение содержания в бляшке липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Именно окисленные ЛПНП вызывают повреждение по-

верхностного слоя бляшки, продукцию медиаторов воспаления и стимуляцию моноцитов. Медиаторы воспаления и металлопротеиназы снижают прочность поверхностного слоя бляшки и повышают вероятность разрыва. Таким образом, окисленные ЛПНП являются самым мощным индуктором воспаления и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Считается, что бляшки, наиболее склонные к разрыву (т.н. уязвимые или ранимые), обычно значительно стенозируют просвет коронарной артерии (из-за положительного ремоделирования), богатые липидами, расположены эксцентрично, имеют тонкую соединительнотканную оболочку с малым содержанием гладкомышечных клеток и большим количеством макрофагов и пенистых клеток. В клиническом плане такие нестабильные атеромы, будучи причиной развития ОКС, являются крайне опасными и значительно повышают угрозу летального исхода или новых нефатальных случаев инфаркта миокарда.

В последние годы появились сведения о том, что присоединение к традиционным препаратам лечения ОКС статинов может улучшить прогноз. Это объясняется тем, что, с одной стороны, липидкорректирующая терапия путем гидролиза эфиров холестерина улучшает соотношение полужидких и твердых частей липидного ядра атеромы, что обеспечивает почти пятикратное сгущение содержания атеромы и, соответственно, значительно повышает ее устойчивость к различным воздействиям на фиброзную оболочку. С другой стороны, статины устраняют или ослабляют эндотелиальную дисфункцию, оказывают противовоспалительное и антитромботическое действие.

Накоплены многочисленные экспериментальные и клинические данные о влиянии статинов на системные маркеры воспаления, в том числе и на С-РБ. Наиболее крупным исследованием действия статинов на уровень С-РБ при ОКС было MIRACLE, в котором применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут, начатое в течение 24—96 ч от возникновения симптомов, сопровождалось снижением уровня С-РБ через 16 недель приема препарата. В другом небольшом исследовании снижение содержания С-РБ при применении аторвастатина, начатом существенно раньше, чем в MIRACLE, произошло уже к концу второй недели. Это указывает на то, что терапия статинами способна уменьшить проявления воспаления достаточно быстро, чтобы это сыграло какую-то роль в стабилизации атеросклеротических бляшек и, если и не в лечении развившегося ОКС, то, по крайней мере, в предупреждении поздних ишемических событий. D. Feggo и соавт. [11] показали прямое влияние симвастатина на экспрессию тканевого фактора моноцитов, играющих определенную роль в тромбогенезе. U. Rauch и соавт. [19] продемонстрировали, что симвастатин и правастатин в одинаковой степени уменьшают массу тромботических отложений в стенку аорты свиньи. При снижении уровня ХС ЛПНП на фоне статинов уменьшается тромбооб-

разование в среднем на 20%. Обнаружено свойство симвастатина, пока не изученное у других статинов предупреждать постоперационный тромбоз, являющийся предиктором тромботических осложнений. Связан ли этот эффект с гиполипидемическими свойствами симвастатина или нет — пока неясно.

Цель настоящего исследования состояла в изучении функционального состояния эндотелия сосудов у больных с нестабильной стенокардией и оценке влияния препарата симвастатина («Симвастин») на вазореактивную дилатацию плечевой артерии у этих пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, проведенное на базе отдела клинической фармакологии и фармакотерапии Института терапии им. Л.Т. Малой (Харьков), было включено 29 больных с нестабильной стенокардией (прогрессирующей) обоего пола (мужчин 52%) в возрасте от 42 до 75 лет независимо от исходного уровня ХС ЛПНП. 79,3% больных страдали артериальной гипертензией, 14% — сахарным диабетом, 38% ранее перенесли инфаркт миокарда, 7% — нарушение мозгового кровообращения.

Все больные с момента поступления получали аспирин, а также антикоагулянтную терапию (нефракционированным или низкомолекулярным гепарином). При отсутствии противопоказаний назначалась β-адреноблокаторы. Остальная антиангинальная терапия (нитраты, антагонисты кальция) проводилась по усмотрению лечащего врача.

Всем больным был назначен симвастатин («Симвастин», Фарма Интернешенал, Иордания) в дозе 20—40 мг/сут. Первую дозу изучаемого препарата больные получали утром, в первые 24 ч от приступа ангинозной боли, послужившего причиной для госпитализации. Дальнейший прием лекарства осуществлялся ежедневно вечером, после ужина. Симвастатин пациенты продолжали принимать после выписки из стационара (общая продолжительность приема препарата — 2 месяца).

Кровь брали утром натощак до начала приема статинов в промежутке с 8 до 9 ч и на 60-й день терапии. Для определения липидного спектра крови и С-РБ использовали сыворотку крови. Образцы сыворотки замораживали и хранили при -20°C . Показатели липидов крови определяли ферментативным колориметрическим методом, С-РБ — иммуноферментным методом ELISA. Функциональное состояние эндотелия сосудов оценивали по результатам пробы с реактивной гиперемией. Наличие дисфункции эндотелия предполагали, если прирост диаметра плечевой артерии составлял менее 10%.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровней ХС ЛПНП и С-РБ. Первую — составили больные, у которых до лечения значения ХС ЛПНП и С-РБ превышали соответственно 100 мг/дл и 2 мг/л. Вторую — пациенты, у которых уровни ХС ЛПНП и С-РБ соответствовали следующим неравенствам: ХС ЛПНП < 100 мг/дл

и СРБ > 2 мг/л или ХС ЛПНП > 100 мг/дл и СРБ < 2 мг/л. В третьей группе больных величины ХС ЛПНП и С-РБ были снижены: ХС ЛПНП < 100 мг/дл и СРБ < 2 мг/л.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 2 мес лечения «Симватином» отмечено достоверное снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП ($P < 0,001$). Относительное снижение общего холестерина (ОХС) от исходной величины составило 24,0%, а ХС ЛПНП — 29,3%. Целевые уровни ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) были достигнуты у 22 (76%) больных, у 6 (21%) пациентов отмечалось снижение ХС ЛПНП без достижения целевого уровня. Этим больным доза препарата была увеличена до 40 мг/сут.

Изменение содержания триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне лечения «Симватином» не достигало критерия достоверности. Применение препарата сопровождалось небольшим, но достоверным снижением уровня С-РБ через 2 мес — на 10% ($P < 0,001$). Прием «Симватина» приводил к улучшению функционального состояния эндотелия сосудов. Возросла эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии с ($6,7 \pm 1,5$) до ($11,5 \pm 1,6$) % ($P < 0,05$).

Анализ связи изменений уровней липидов и показателей воспаления не выявил корреляционной зависимости между изменениями уровней С-РБ и ОХС ($r = 0,09$, $P = 0,45$), С-РБ и ХС ЛПНП ($r = 0,16$, $P = 0,62$). Обнаружена обратная корреляция между изменениями уровней С-РБ и ХС ЛПВП ($r = -0,35$, $P < 0,05$).

Был проведен анализ показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия сосудов, и их динамики в трех группах больных. Наиболее выраженной эндотелиальная дисфункция оказалась у пациентов первой группы, наименьшие нарушения зафиксированы в третьей группе боль-

ных (табл. 2). Через 2 месяца приема «Симватина» эндотелийзависимая вазодилатация в значительно большей степени возросла в первой группе пациентов. Умеренное и минимальное по сравнению с исходным увеличение эндотелиальной вазодилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией после 2-месячного курса терапии препаратом «Симватин» наблюдалось у больных соответственно второй и третьей группы.

Из полученных данных видно, что у больных, включенных в исследование, 2-месячный курс терапии «Симватином» сопровождался значительным улучшением липидного состава сыворотки крови, снижением содержания маркера воспаления и улучшением функционального состояния эндотелия сосудов. Способность статинов влиять на нарушенную функцию артериального эндотелия считается наиболее важным их эффектом и установлена многими авторами [12, 14]. Следует заметить, что эндотелиальную дисфункцию статины корригируют двояко:

- опосредованно через нормализацию липидного спектра крови;
- путем прямого воздействия на эндотелий (нелипидный или плейотропный эффект).

Многие годы считалось, что возникновение инфаркта миокарда связано с прогрессивным ростом атеросклеротической бляшки, которая настолько суживает просвет сосуда, что почти полностью перекрывает кровоток, и гиполлипдемическая терапия проводилась в надежде на то, что с помощью снижения содержания липидов удастся добиться регрессии коронарного атеросклероза. Результаты первых крупных исследований статинов с использованием ангиографии, проведенных в начале 90-х годов, оказались парадоксальными (MARS, CCAIT, MAAS, PLAC-1). Лечение статинами по сравнению с контролем сопровождалось небольшим, но достоверным замедлением прогрессирования стенозов коронарных артерий. Однако небольшое (0,03—0,06 мм) отличие в изменениях диаметра

Таблица 1. Изменение содержания показателей липидного спектра и С-реактивного белка крови на фоне лечения «Симватином» ($M \pm m$; $n = 29$)

Показатель	До лечения	После лечения	P
Общий холестерин, ммоль/л	$6,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,1$	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,1 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1$	< 0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,05$	< 0,02
ЛПВП, ммоль/л	$1,10 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,01$	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	> 0,05
С-РБ, мг/л	$5,2 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	< 0,001

Таблиця 2. Ендотеліязависима вазодилатація плечової артерії до і після лікування «Симватином» в різних групах хворих (n = 29)

Група	Показатель	Потоказвисима дилатація плечової артерії, %		
		До лікування	Після лікування	P
1-я	ЛПНП > 100 мг/дл, С-РБ > 2 мг/л	3,4 ± 1,0	12,7 ± 2,5	< 0,001
2-я	ЛПНП < 100 мг/дл, С-РБ > 2 мг/л или ЛПНП > 100 мг/дл, С-РБ < 2 мг/л	5,2 ± 1,1	10,3 ± 2,2	< 0,05
3-я	ЛПНП < 100 мг/дл, С-РБ < 2 мг/л	7,8 ± 1,5	10,1 ± 2,1	> 0,05

просвета сосудов не могло объяснить значительного (до 24—42%) снижения количества кардиальных событий. Высокая степень эффекта статинов на клиническое течение и исходы ИБС оказалась несоизмеримой со скромными результатами по воздействию на морфологические характеристики стенозированных артерий [16, 17, 26]. Считается, что само по себе снижение уровней липидов сказалось бы на клиническом течении заболевания существенно позже, что подтверждается результатами исследования POSCH, в котором только через 10 лет наблюдения снижение ХС и ХС ЛПНП сопровождалось уменьшением количества летальных исходов от ИБС на 35%.

С чем связаны быстрые клинические эффекты статинов? Признание разрыва ранимой атеросклеротической бляшки основным патофизиологическим механизмом, инициирующим ОКС и способность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы воздействовать на различные патогенетические звенья его возникновения послужило еще одним аргументом в пользу применения статинов в острой стадии ИБС. Быстрый клинический эффект статинов связан, прежде всего, со стабилизацией атеросклеротической бляшки, в том числе за счет улучшения функционального состояния эндотелия сосудов, с уменьшением вероятности спастических реакций, с влиянием статинов на гемостаз и процессы воспаления [1, 2].

Установлено, что статины, в том числе и симвастатин, способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтазы. Доказано, что применение статинов сопровождается снижением уровней провоспалительных цитокинов, С-РБ и макрофагов и секреции последними металлопротеиназ и тканевого фактора, подавлением накопления эфиров холестерина в макрофагах и образования пенных клеток [6, 22]. Известно также, что при гиперхолестеринемии имеет место резистентность тромбоцитов к ингибирующему действию NO. Было установлено, что статины уменьшают эту резистентность тромбоцитов.

Принципиально важные исследования, свидетельствующие о том, что присоединение к тради-

ционным препаратам лечения ОКС статинов может улучшить прогноз, были выполнены в 1998—2000 гг. Полученные в пилотных исследованиях данные были подтверждены результатами анализа трех немецких (MITRA-I, MITRA-II) и одного шведского регистра ОКС (Swedish Registry of Cardiac Intensive Care) [23]. В целом результаты анализа этих регистров и неспециальных рандомизированных исследований (PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT) показали, что у больных с ОКС раннее (в первые 14 дней) назначение статинов приводит к достоверному снижению риска смерти (в среднем на 44% в течение 1 года). Главный вывод исследования MIRACLE, в котором специально изучалась клиническая эффективность раннего назначения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при острой стадии ИБС, заключается в том, что применение статинов в первые 96 ч у больных с ОКС не ухудшает протекания острого периода и снижает вероятность прогрессирования ИБС, в первую очередь, стенокардии.

Исследование РАСТ, в котором правастатин назначался в ближайшие 24 ч после развития симптомов ОКС, было завершено досрочно спонсором, что затруднило оценку клинического эффекта раннего назначения статина. Проект PROVE-IT, который после остановки проекта РАСТ стала инвестировать компания «Бристол-Майерс-Сквибб», впервые показал, что применение в рассматриваемой клинической ситуации аторвастатина в высокой дозе лучше (на 16%), чем правастатина в малых дозах (P = 0,005) [9]. Результаты исследования оказались несколько неожиданными, поскольку предполагалось, что благодаря выраженным плейотропным эффектам правастатин в стандартной дозе не уступает аторвастатину в отношении снижения количества осложнений ИБС, несмотря на большую гиполипидемическую активность последнего.

Один из вопросов, на который было призвано ответить другое исследование A to Z [9], заключался в том, насколько эффективна стратегия максимально агрессивной гиполипидемической терапии после эпизода ОКС. Достоверного различия по

первичной точке, включавшей сумму сердечно-сосудистых смертей, нефатальных инфарктов миокарда, повторных госпитализаций с ОКС и инсультов, в группе пациентов, рандомизированных к приему высоких (80 мг/сут) или низких (20 мг/сут) доз симвастатина, не удалось получить. В то же время, среди пациентов с ОКС раннее назначение активной терапии симвастатином сопровождалось положительной тенденцией уменьшения частоты основных коронарных событий.

В одном из исследований, представленных Н. Ногне и соавт. (2000), больные с острым инфарктом миокарда были рандомизировано разделены на группы получающих симвастатин или плацебо. Наблюдение продолжалось 4 года. В связи со значимостью воспаления в развитии ОКС выделялись подгруппы с различными уровнями С-РБ в крови. Было установлено, что 4-летняя выживаемость была значительно выше у тех, кто получал симвастатин. Достоверная разница в выживаемости выявлялась с первых же месяцев наблюдения за больными. В подгруппах больных, получавших симвастатин, выделяли лиц с высоким и низким содержанием С-РБ. Оказалось, что лечение симвастатином было особенно эффективным у больных с высокими значениями С-РБ.

По нашему мнению, отсутствие связи между изменениями уровней ОХС и ХС ЛПНП и наиболее широко определяемого показателя воспаления С-РБ свидетельствует в пользу предположения, что динамика этого протеина при применении «Симватина» мало зависит от выраженности гиполлипидемического эффекта. Сходные результаты были получены и в ряде других исследований [4]. Снижение в течение 2 недель уровня С-РБ при приеме симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией не зависело от изменений содержания ХС ЛПНП [18]. В исследовании PRINCE [7], в котором изучалось влияние правастатина на С-РБ у пациентов с гиперхолестеринемией как с ИБС, так и без нее, не было выявлено связи между уровнями С-РБ и ХС ЛПНП и изменениями этих показателей. Не было обнаружено взаимосвязи между изменениями уровней С-РБ и ХС ЛПНП и в исследованиях с длительным применением церивастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и правастатина у больных, перенесших инфаркт миокарда [20, 21].

Частично эти данные можно рассматривать как косвенное подтверждение независимости противовоспалительных эффектов статинов от их гиполлипидемического действия. Известно, что ключевой фермент синтеза холестерина — ГМГ-КоА-ре-

дуктаза, ингибируемая статинами, является одновременно ферментом, необходимым для синтеза изопреноидов, продуктов посттрансляционной модификации ряда внутриклеточных белков, участвующих в передаче различных сигналов, в том числе и воспалительных. Очевидно, что некоторые эффекты статинов, в частности противовоспалительные, обусловлены нарушением синтеза изопреноидов. Поэтому снижение содержания маркеров воспаления во время приема статинов может быть не следствием снижения уровня ХС, а результатом параллельно идущего процесса [8, 24].

Являются ли многочисленные эффекты статинов, в частности, противовоспалительный, только следствием изменения уровней липидов или они обусловлены «нелипидными» механизмами — вопрос, на который в настоящее время не дан окончательный ответ. До сих пор неизвестно, имеют ли ХС ЛПНП и С-РБ независимое или аддитивное прогностическое значение у пациентов с хронической ИБС в течение длительного периода наблюдения. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что одновременное увеличение уровней ХС ЛПНП и С-РБ, являющихся маркерами агрессивности течения атеросклероза, сопровождается наиболее выраженной дисфункцией эндотелия и может иметь особенно неблагоприятный прогноз у пациентов с ОКС. Такие пациенты нуждаются в наиболее активном и раннем назначении статинов.

До последнего времени в силу различных причин статины используются только у небольшой части больных ИБС из числа тех, кому они безусловно показаны. Одним из путей расширения круга пациентов, принимающих статины, является их назначение в период госпитализации по поводу обострения ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q).

ВЫВОДЫ

1. Степень нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных нестабильной стенокардией коррелирует с повышенным содержанием ХС ЛПНП и С-РБ в сыворотке крови.

2. Применение «Симватина» у пациентов с нестабильной стенокардией оказывает выраженное гиполлипидемическое действие.

3. Прием «Симватина» сопровождается улучшением эндотелиальной функции сосудов. Максимальный эффект наблюдается у больных с высокими уровнями С-РБ и ХС ЛПНП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М. Симвастатин.— М.: Триада-Х., 2002.— 80 с.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотика // Кардиология.— 1997.— Т. 37, № 11.— С. 4—17.

3. Довгалецкий П.Я. Острый коронарный синдром — патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? // Сердце.— 2002.— Т. 1, № 1.— С. 13—15.

4. Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Ваулин Н.А., Девев А.Д. Связь изменений уровней липидов и маркеров воспаления и гемостаза, произошедших во время приема статинов, у больных с острым коронарным синдромом

без підйема сегмента ST на ЕКГ // Кардіологія.— 2004.— № 7.— С. 40—45.

5. A to Z trial investigators. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial // JAMA.— 2004.— Vol. 292.— P. 1307—1316.

6. Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S. et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro // Circulation.— 2001.— Vol. 103.— P. 276—283.

7. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study // JAMA.— 2001.— Vol. 286.— P. 64—70.

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

9. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes // N. Eng. J. Med.— 2004.— Vol. 350.— P. 1273—1280.

10. Cohen A., Tsoirio Ch., Bertand B. et al. Aortic plaque morphology and vascular events. A follow-up study in patients with ischemic stroke // Circulation.— 1997.— Vol. 96.— P. 3838—3841.

11. Ferro D., Basili S., Alessandri C. et al. Simvastatin reduces monocytes-tissue-factor expression type Iia hypercholesterolaemia // Lancet.— 1997.— Vol. 350.— P. 1222.

12. Huggins G.S., Pasternak R.C., Alperi N.M. et al. Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reverse // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 1291—1296.

13. Knight C.J. Antiplatelet treatment in stable coronary artery disease // Heart.— 2003.— Vol. 89.— P. 1273—1278.

14. Laufs U., La Fata V., Plutzky J. et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 1125—1135.

15. Lee R.T., Libby P. The unstable atheroma // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1997.— Vol. 17.— P. 1859—1867.

16. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-atheroma Study (MAAS) // Lancet.— 1994.— Vol. 344.— P. 633—638.

17. Pitt P., Mancini G.B.J., Ellis S.G. et al. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries (PLAC-1): reduction in atherosclerosis progression and clinical events // J. Am. Coll. Cardiol.— 1995.— Vol. 26.— P. 1133—1139.

18. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 1447—1452.

19. Rauch U., Osende J.I., Chesebro J.H. et al. Status and cardiovascular diseases — the multiple effects of lipid — lowering therapy by statins // Atherosclerosis.— 2000.— Vol. 153.— P. 181—189.

20. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein // Circulation.— 1999.— Vol. 100.— P. 230—235.

21. Ridker P.M., Rifai N., Loventhal S.P. Rapid reduction in CRP with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia // Circulation.— 2001.— Vol. 103.— P. 1191—1193.

22. Rosensen R.S., Tangney C.C., Case L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 983—984.

23. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekovitz H.F. et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) Study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent Ischemic Events in acute Coronary Syndromes // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 1711—1718.

24. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2001.— Vol. 21.— P. 1712—1719.

25. Viles-Gonzalez J.F., Fuster V., Badimon J.J. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1197—1207.

26. Waters D., Higginson L., Gladstone P. et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial // Circulation.— 1994.— Vol. 344.— P. 633—638.

ВПЛИВ «СИМВАТИНУ» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Ю.С. Рудик, С.М. Пивовар, Т.І. Бондаренко, О.А. Опарін

Наведено результати вивчення функціонального стану ендотелію судин у хворих на нестабільну стенокардію та оцінювання впливу препарату «Симватин» на вазореактивну дилатацію плечової артерії у цих пацієнтів. Обстежено 29 хворих обох статей (чоловіків 52%) віком від 42 до 75 років, які лікувалися в клініці Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України з приводу нестабільної (прогресуючої) стенокардії. Усі хворі отримували аспірин і антикоагулянтну терапію, β-адреноблокатори та антиангінальну терапію на розсуд лікаря. Усім пацієнтам було призначено «Симватин» («Фарма Інтернешенал», Йорданія) у дозі 20—40 мг/добу протягом 2 міс. Встановлено, що ступінь порушення ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії у хворих на нестабільну стенокардію корелює з підвищеним вмістом ХС ліпопротеїнів низької щільності і С-реактивного білка у сироватці крові. Використання «Симватину» у цих хворих спричиняє виражену гіполіпідемічну дію і супроводжується поліпшенням ендотеліальної функції судин. Максимальний ефект спостерігається у хворих з високим рівнем ХС ліпопротеїнів низької щільності і С-реактивного білка.

**INFLUENCE OF SIMVATIN ON THE FUNCTIONAL STATE
OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM
AT THE PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA PECTORIS**

Yu.S. Rudyk, S.N. Pivovar, T.I. Bondarenko, A.L. Oparin

The purpose of the work is to study the functional state of the vascular endothelium at patients with unstable angina pectoris and estimation of the influence of simvastatin on the humeral artery vasoreactive dilatation in these patients.

29 patients of both sexes (men was 52%) aged 42 to 75 years, received medicinal treatment in the clinic of the Institute of Therapy because of unstable (progressing) angina pectoris were investigated. The indexes of the blood lipid spectrum were determined by an enzyme colorimetric method, C- reactive protein (CRP) — by the immunoenzymatic method ELISA. The functional state of the vessels endothelium was estimated on results of the test with reactive hyperemia. The endothelium dysfunction was diagnosed if the increasing of the humeral artery diameter was less than 10%. All the patients received an aspirin and anticoagulant therapy, beta-blockers and antianginal therapy. All patients received simvastatin (Simvatin, Farma International, Jordan) in a daily dose 20—40 mg during 2 months.

As a results of the study it has been found that the degree of violation of endothelium dependents on vasodilatation of the humeral artery at the patients with unstable angina pectoris correlates with the increased maintenance of the plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and CRP. The Simvatin application at the patients with unstable angina pectoris rendered the expressed hypolipidemic effect and was accompanied by the improvement of the vessels endothelial function of. A maximal effect was observed at the patients with the high levels of CRP and LDL-C.