

УДК 616.12-009.72-092:615.33.03:616-002:546.172.6-03.

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА ОКСИДА И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

В.И. Волков, Д.Н. Калашник, А.И. Лагный, Т.Н. Бонгарь, Т.А. Ченчик

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: прогрессирующая стенокардия, азота оксид, агрегация тромбоцитов, симвастатин.

В многоцентровых исследованиях доказана целесообразность применения статинов при острых коронарных синдромах (ОКС). Есть доказательства, что эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы зависят не только от их гиполипидемического действия, но и от воздействия на эндотелий, в результате чего повышается активность вазопротекторных факторов, таких, как азота оксид (NO). При гиполипидемической терапии улучшаются реологические свойства крови — уменьшается агрегация и адгезия тромбоцитов, снижается риск тромбообразования [6]. Эти свойства статинов могут предшествовать реализации максимального гиполипидемического эффекта, что объясняется их «плейотропным» эффектом. Хотя статины не относятся к группе антитромбоцитарных препаратов, возможно опосредованное, связанное с активностью NO-синтетазой их влияние на функциональную активность тромбоцитов.

Цель исследования — изучить влияние симвастатина на уровни NO₂, NO₂ + NO₃ и функциональную активность тромбоцитов у больных ИБС с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией (ПСН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 47 больных ИБС с клиническими проявлениями ПСН. Средний возраст пациентов — (49,3 ± 3,7) года. Контрольную группу (К) составили 10 практически здоровых лиц в возрасте 35 — 50 лет. Диагноз ИБС был верифицирован перенесенным инфарктом миокарда (более чем за 6 мес до включения в исследование (у 32 больных), коронароангиографией и предшествовавшей ангиопластикой (5 человек), а также другими косвенными признаками атеротромбоза (кальциноз аорты и венечных артерий сердца). У всех больных было

от одного до трех факторов риска атеротромбоза (дислипидемия, курение, регулируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни). Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией — сердечной недостаточностью IIБ — III стадии, пневмонией, острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН), не регулируемым сахарным диабетом, с тромбоцитопатиями различного генеза в исследование не включали. У всех больных до дестабилизации состояния отмечались клинические проявления стенокардии напряжения. Критериями дестабилизации течения ИБС были: снижение толерантности к нагрузке, несмотря на продолжающуюся антиангинальную терапию, появление ранее не отмечавшихся приступов в покое, повышение необходимости в дополнительном приеме нитроглицерина.

До поступления в стационар по различным причинам, несмотря на показания, больные не получали терапию статинами. В первые-вторые сутки после взятия биохимических анализов дополнительно был назначен симвастатин («Вазилип», КРКА, Словения) в дозе 40 мг. Агрегационную способность тромбоцитов изучали турбидиметрическим методом [7]. В качестве критерия, наиболее полно отражающего процесс, вычисляли суммарный индекс агрегации (СИАТ) по формуле:

$$\text{СИАТ} = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бедн.}})) \cdot 100\%$$

где E_1 — оптическая плотность обогащенной тромбоцитами плазмы до агрегации;
 E_2 — оптическая плотность обогащенной тромбоцитами плазмы после агрегации;
 $E_{\text{бедн.}}$ — оптическая плотность бедной тромбоцитами плазмы.

Также определяли скорость агрегации (СА) — в единицах снижения оптической плотности, ин-

декс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) — в процентах. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 10^{-6} ммоль/л. Динамику тромбоцитограммы оценивали в процессе лечения с помощью гематологического анализатора MS-4 (Франция). Чувствительность тромбоцитов к органическим нитратам оценивали по проценту игибирования показателя СИАТ после добавления 10^{-5} ммоль нитроглицерина (НГ) *in vitro*. Морфологические свойства тромбоцитов оценивали по оригинальной методике [5].

Содержание стабильного метаболита оксида азота — нитрита (NO_2) определяли фотометрическим методом по реакции Грисса, сумму метаболитов ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) — с использованием набора реактивов Total nitric oxide (R&D Systems, Великобритания) после восстановления нитрата до нитрита нитратредуктазой. Липидный спектр (ОХС, ТГ, ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли ферментативным методом.

Обследование проводили при поступлении, на четырнадцатые и тридцатые сутки от начала гипополипидемической терапии.

Статистический анализ осуществляли с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После первичного обследования у всех больных была проведена коррекция антиангинальной терапии: титрование дозы бета-адреноблокаторов до достижения частоты сердечных сокращений 56—60 в минуту в покое, коррекция уровня артериального давления, прием нитратов — с учетом времени возникновения приступов стенокардии. Кроме того, дополнительно назначали симвастатин — 40 мг вечером, комбинация антиагрегантов: аспирин 75—150 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (до поступления больные принимали, как правило, один из препаратов), а также низкомолекулярные гепарины. На четырнадцатые сутки лечения клиническое состояние больных улучшилось. Так, было отмечено уменьшение количества приступов стенокардии в течение недели от $7,3 \pm 0,58$ до $6,5 \pm 0,43$ ($p > 0,05$), количества потребляемых таблеток нитроглицерина — от $8,6 \pm 1,29$ до $6,7 \pm 0,71$ ($p > 0,05$), со слов больных. Все пациенты указывали на стабилизацию состояния, единичные приступы стенокардии в состоянии покоя и в ночное время сохранялись только у 8 больных, тогда как до поступления в стационар — у 35 из 47 обследованных. Наряду с антиангинальной терапией параллельно больные продолжали прием симвастатина и «двойной» антитромбоцитарной терапии (клопидогрель 75 мг/сут и аспирин 75—150 мг/сут). Анализ клинического состояния пациентов через 30 дней лечения показал во всех случаях положительные результаты антиангинальной терапии: восстановление привычной толерантности к нагрузке. Достоверно уменьшилось количество принимаемых таблеток нитроглицерина: до $3,7 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Динамика показателей липидного спектра представлена в табл. 1. У больных ИБС с клиническими проявлениями ПСН отмечены выраженные нарушения липидного обмена по сравнению с лицами контрольной группы — как по уровню ОХС, так и по содержанию ЛПНП и ТГ. Эти нарушения липидного спектра имеют как самостоятельное значение в развитии заболевания, так и могут быть ассоциированы с другими факторами риска атеросклероза, что еще раз подчеркивает целесообразность проведения гипополипидемической терапии статинами практически всем лицам с верифицированной ИБС, особенно при ухудшении ее клинического течения.

Повторное определение указанных параметров через 2 нед от начала гипополипидемической терапии симвастатином не выявило их существенных изменений, хотя, как уже отмечено выше, в этот период наблюдалась тенденция к улучшению клинического состояния больных. Скорее всего это связано с коррекцией антиангинальной терапии, но не исключены и возможные дополнительные гуморальные эффекты симвастатина за счет улучшения функции эндотелия [1].

Через 4 нед лечения симвастатином достоверно снижались уровни ОХС, ХС ЛПНП по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Достоверного влияния симвастатина на ЛПВП не выявлено, вероятно, ввиду малого объема исследований и краткосрочности наблюдения. Полученные результаты совпадают с исследованием James A. и соавторов [5]. В литературе есть данные о повышении уровня ЛПВП при лечении симвастатином, но при более длительных сроках приема препарата [3].

Через 4 нед лечения симвастатином достоверно снижались уровни ОХС, ХС ЛПНП по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Достоверного влияния симвастатина на ЛПВП не выявлено, вероятно, ввиду малого объема исследований и краткосрочности наблюдения. Полученные результаты совпадают с исследованием James A. и соавторов [5]. В литературе есть данные о повышении уровня ЛПВП при лечении симвастатином, но при более длительных сроках приема препарата [3].

Таблица 1. Липидный спектр крови у больных с ПСН ($M \pm m$), ммоль/л

Показатель	Контроль (n = 10)	Базисная терапия + симвастатин 40 мг/сут (n = 47)		
		До лечения	14 дней лечения	1 мес лечения
ОХС	$3,97 \pm 0,09$	$6,13 \pm 0,22^*$	$6,14 \pm 0,29^*$	$5,21 \pm 0,31^{*\&}$
ЛПВП	$1,27 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,04^*$	$1,05 \pm 0,09^*$	$1,02 \pm 0,05^*$
ТГ	$0,73 \pm 0,06$	$2,33 \pm 0,44^*$	$1,88 \pm 0,26^*$	$1,84 \pm 0,29^*$
ЛПНП	$2,44 \pm 0,13$	$4,22 \pm 0,15^*$	$4,04 \pm 0,27^*$	$3,34 \pm 0,25^{*\#}$

Примечание. Достоверность различия показателей: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями до лечения; & $p < 0,05$ по сравнению с терапией четырнадцатого дня.

В литературе обсуждается вопрос о возможности непосредственного влияния статинов на функциональное состояние эндотелия, в первую очередь на синтез и биодоступность фактора релаксации — азота оксида. Об этой активности мы судили по содержанию в плазме крови его активных метаболитов (NO_2) и ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$).

Результаты исследования влияния симвастатина на маркеры эндогенного синтеза азота оксида представлены в табл. 2.

При ПСН отмечается повышение уровня NO_2 и ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Выявлена положительная корреляционная связь между NO_2 и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($r = 0,41$, $p = 0,01$). Эти изменения при ПСН, вероятно, связаны с усиленной экспрессией индуцибельной NOS (iNOS) и возрастанием суммарной продукции NO, сочетающейся с угнетением eNOS и уменьшением образования ею NO. Известно, что в условиях ишемии параллельно возрастанию экспрессии iNOS повышается уровень нитрита — NO_2 .

Сведения о взаимосвязи уровня $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ с показателями липидного спектра весьма противоречивы. По одним данным концентрация $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ снижена и существует отрицательная корреляция с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, по другим — происходит повышение уровня ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) у больных с гиперхолестеринемией, что может быть связано с ингибирующим действием NO при окислении ЛПНП [4]. В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ и ТГ ($r = -0,66$, $p = 0,006$).

Через 2 нед лечения отмечено достоверное снижение уровня $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($p < 0,05$). Полученные

результаты совпадают с данными Т.В. Балахоновой и соавторов, которые выявили снижение $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ в результате лечения статинами [4]. Применение симвастатина способствовало сохранению экспрессии мРНК eNOS и предупреждению возрастания экспрессии мРНК и белка iNOS и приводило к уменьшению продукции нитритов/нитратов [9]. Существуют также данные о том, что статины улучшают функциональное состояние эндотелия за счет увеличения продукции азота оксида (NO) в результате повышения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повышения биодоступности NO благодаря ограничению окислительного стресса и угнетению воспалительных реакций [2].

Для проверки высказанного предположения о взаимосвязи показателей метаболизма азота оксида и функции тромбоцитов были оценены агрегационные свойства тромбоцитов и чувствительность к НГ в эти же сроки наблюдения. По данным агрегатограммы тромбоцитов (табл. 3) выявлено исходное повышение индекса СИАТ при АДФ-индуцированной агрегации при ПСН по сравнению с контрольной группой. Кроме того, был повышен индекс спонтанной агрегации, а также снижен процент дезагрегации. Использование тромбоцитов в качестве клеточной тест-системы *in vitro* позволяет быстро определить индивидуальную чувствительность как к индуктору, так и ингибитору агрегации. В этом случае в качестве индуктора применяли АДФ, а ингибирующее свойство оценивали при предварительном добавлении НГ. Этот индуктор обладает высокой чувствительностью и специфичностью при наблюдении за ре-

Таблица 2. Влияние симвастатина на уровень NO_2 и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у больных ИБС с ПСН ($M \pm m$), мкмоль/л

Показатель	Контроль (n = 10)	Базисная терапия + симвастатин 40 мг/сут (n = 47)		
		До лечения	14 дней лечения	1 мес лечения
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	$39,77 \pm 2,45$	$47,6 \pm 2,86^*$	$40,4 \pm 3,5^*$	$32,10 \pm 3,26^{*\&}$
NO_2	$3,21 \pm 0,13$	$3,02 \pm 0,25$	$3,48 \pm 0,23$	$3,61 \pm 0,23^{*\#}$

Примечание. Достоверность различия показателей: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению со значением показателя до лечения; & $p < 0,05$ по сравнению с терапией на четырнадцатый день.

Таблица 3. Влияние симвастатина на показатели функциональной активности тромбоцитов и тромбоцитограммы у больных с ПСН ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 10)	Базисная терапия + симвастатин 40 мг/сут (n = 47)		
		До лечения	14 дней лечения	1 мес лечения
Чувствительность к НГ, процент ингибирования СИАТ	$17,7 \pm 1,1$	$10,8 \pm 2,0$	$13,4 \pm 2,0^*$	$17,4 \pm 2,5^{\#}$
СИАТ, ед.	$42,3 \pm 2,3$	$77,84 \pm 2,7^*$	$60,82 \pm 2,8^{\#}$	$48,23 \pm 3,7^{\#}$
Скорость агрегации, ед./мин	$0,043 \pm 0,002$	$0,067 \pm 0,004^*$	$0,051 \pm 0,003^*$	$0,050 \pm 0,005^{\#}$
ИДТ, %	$19,5 \pm 1,3$	$10,0 \pm 2,0^*$	$11,9 \pm 2,2^*$	$13,4 \pm 1,2^{\#}$

Примечание. Достоверность различия показателей: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению со значением показателя до лечения.

зультатами лечения с использованием тиенопиридинов [10].

Данные литературы о действии статинов на агрегацию тромбоцитов малочисленны и противоречивы, во многих исследованиях благоприятные изменения показателей агрегации тромбоцитов были зарегистрированы после длительного приема статинов — не менее 12 нед.

В нашем исследовании уже на четырнадцатые сутки лечения отмечено достоверное снижение СИАТ ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения. Безусловно, на этом этапе данный эффект может быть объяснен назначением «двойной» антиагрегантной терапии, которой больные до поступления в стационар не получали. В большинстве случаев (у 39 из 47 пациентов) это была монотерапия аспирином, и на показатели АДФ-индуцированной агрегации могли повлиять впервые назначенные тиенопиридины — клопидогрель в дозе 75 мг/сут. Также была обнаружена отрицательная корреляция между процентом ингибирования СИАТ и ХС ЛПНП ($r = -0,45$), ОХС ($r = -0,42$).

При обследовании на четырнадцатый день такие показатели функциональной активности тромбоцитов, как СА, ИДТ имели лишь тенденцию к нормализации. Показатели липидного обмена в этот период наблюдения также существенно не изменились. Следовательно, описанные явления не связаны с гиполипидемическими свойствами препарата.

На тридцатый день наблюдения отмечалось дальнейшее снижение СИАТ и скорости агрегации, а также появлялось ранее недостоверное повышение процента индекса дезагрегации по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$). Дополнительные дезагрегационные эффекты терапии в эти сроки нельзя объяснить только действием антитромбоцитарных препаратов, поскольку максимальное влияние клопидогреля на тромбоциты достигается уже на седьмой день приема препарата, и в дальнейшем доза препарата не изменялась. К тридцатому дню проявляется и гиполипидемическое действие симвастатина. Так, отмечено достоверное по сравнению с исходным уровнем снижение уровня ОХС и ХСЛНП ($p < 0,05$). Особое внимание следует уделить такому явлению, как чувствительность к антитромбоцитарному лечению, которая выражалась в процентном ингибировании СИАТ. Если при обследовании на четырнадцатый день у всех пациентов была недостаточная чувствительность (ингибирование СИАТ менее чем на 10 %), то к тридцатому дню этот показатель приближался к контрольному. По данным автоматизированного анализа тромбоцитограммы, такие показатели, как количество тромбоцитов, их средний объем, достоверно не изменились, однако некоторое увеличение этих параметров после стабилизации состояния пациентов говорит об уменьшении «феномена потребления», который возможен при гиперактивации гемостаза.

Целесообразность раннего применения статинов при остром коронарном синдроме наряду с

активной антитромбоцитарной терапией доказана [2, 4, 8]. Критерием «доказанной» эффективности любого медикаментозного вмешательства, в частности статинов, с целью вторичной профилактики ИБС является возможность воздействия на «конечные точки» наблюдения — развитие фатального или нефатального инфаркта, общую смертность и необходимость в повторных реваскуляризациях. При приеме статинов количество указанных осложнений по данным многоцентровых исследований достоверно снижается на 30 — 50% [3]. В основе осложнений атеротромбоза лежит, как правило, тромботическая окклюзия коронарных артерий. Следовательно, хотя статины не относятся к классу антикоагулянтов или дезагрегантов, их способность воздействовать на осложнения атеротромботического процесса обусловлена их способностью прямо или косвенно воздействовать на процессы тромбообразования. Одним из механизмов благоприятного влияния гиполипидемической терапии на функциональную активность тромбоцитов является, по-видимому, стимуляция синтеза простаглицина за счет улучшения функции эндотелия. При уменьшении выраженности дисфункции эндотелия отмечается угнетение выработки проагрегантных веществ и, в конечном итоге, происходит снижение проагрегантной активности тромбоцитов [2].

Таким образом, показана взаимосвязь между нарушениями липидного обмена, дисфункцией эндотелия и функциональной активностью тромбоцитов. Продемонстрировано влияние терапии симвастатином в дозе 40 мг/сут на указанные показатели. По нашим данным, эндотелийпротекторный эффект симвастатина развивается уже на четырнадцатый день терапии, еще до достижения гиполипидемического эффекта. С учетом этого, целесообразность раннего назначения гиполипидемической терапии больным с ПСН не вызывает сомнения вне зависимости от исходных показателей липидного обмена. Кроме того, важно отметить влияние симвастатина на такой показатель, как чувствительность к антитромбоцитарному эффекту НГ, что немаловажно с учетом коррекции эндогенного синтеза NO. Последний, воздействуя на тромбоциты, стимулирует гуанилатциклазу и приводит к повышению уровня цГМФ в клетках, что благоприятным образом сказывается на их адгезивных свойствах [2].

ВЫВОДЫ

Эндотелийпротекторный эффект симвастатина у больных с ПСН развивается уже через 2 нед лечения, о чем свидетельствует улучшение гуморальных показателей, характеризующих синтез азота оксида ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$).

Назначение симвастатина в дозе 40 мг/сут уже на четырнадцатый день приводит к повышению эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ПСН, что может быть обусловлено преимущественно плейотропными эффектами симвастатина.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Сусеков А.В. и др. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией // Кардиология.— 2002.— № 1.— С. 20.
2. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 576 с.
3. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Коркушко О.В. и др. Эффективность и безопасность применения симvastатина у больных с гиперхолестеринемией: результаты многоцентрового клинического исследования // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 4.— С. 19—22.
4. Коваленко В.Н., Пархоменко А.Н. и др. Адекватная терапия пациентов с ОКС: возможности реализации европейских стандартов в реалиях отечественной системы здравоохранения // Здоров'я України.— 2008.— № 13—14.— С. 18—19.
5. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело.— 1988.— № 2.— С. 27—29.
6. Лутай М.И. Атеросклероз и воспаление // Серце і судини.— 2004.— № 3.— С. 91.
7. Gachet C., Aleil B. Testing antiplatelet therapy // Eur. Heart. J.— 2008.— Vol. 10.— N 1(suppl. A)— P. 28—34.
8. James A., de Lemos A. et al. Early intensive a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes // JAMA.— 2002.— Vol. 292.— P. 231.
9. Napoli P.D., Taccardi A.A., Grilli A. et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat heart // Cardiovasc. Res.— 2001.— Vol. 51, N 2.— P. 283—293.
10. Storey R.F. Variability to antiplatelet therapy // Eur. Heart. J.— 2008.— Vol. 10, N 1 (suppl. A)— P. A21-A27.

ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ НА СІРОВАТКОВИЙ РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ АЗОТУ ОКСИДУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ ІЗ ПРОГРЕСУЮЧОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ

В.І. Волков, Д.М. Калашник, А.І. Ладний, Т.М. Бондар, Т.О. Ченчик

Вивчено вплив симvastатину на сироватковий рівень метаболітів азоту оксиду та функціональну активність тромбоцитів у хворих із прогресуючою стенокардією напруження. Встановлено підвищення рівня $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у хворих із нестабільною стенокардією. Через чотирнадцять днів терапії симvastатином у дозі 40 мг/добу спостерігалось зниження рівня СІАТ. Призначення симvastатину у дозі 40 мг сприяє зменшенню рівня $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ та підвищенню чутливості до нітратів у цієї категорії хворих.

INFLUENCE OF SIMVASTATIN ON SERUM LEVELS OF NITRIC OXIDE AND FUNCTIONAL PLATELET ACTIVITY IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ANGINA OF EFFORT

V.I. Volkov, D.N. Kalashnik, A.I. Ladnyi, T.N. Bondar, T.A. Chenchik

The study has been held for the effects of simvastatin in serum levels of nitric oxide metabolites and functional platelet activity in patients with progressive angina of effort. It has been established that in patients with unstable angina the serum $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ levels were elevated. After 14 days of therapy with simvastatin in a dose 40 mg/day the decrease of the total index of platelet aggregation was observed. The treatment with simvastatin (40 mg daily) promoted the reduction of $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ levels and increase of platelet aggregation sensitivity to nitrates in these patients.