

**Патогенетическая обоснованность иммуно- и
липидокорригирующей терапии статинами и оценка их
сравнительной эффективности в ранние сроки
нестабильной стенокардии**

Р.С. Габриелян, А.В. Давтян, А.Б. Габриелян

*Отделение ишемической болезни сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул. П. Севака, 5*

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры воспаления,
статины

По литературным данным последних лет, в основе возникновения атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: нарушение метаболизма и транспорта липидов (ЛП) и воспалительные явления в сосудистой стенке, индуцированные хроническими бактериальными и вирусными инфекциями, вероятно, при посредстве аутоиммунных механизмов [10, 26, 27]. Признается, что воспалительная реакция артериальной стенки не только играет ведущую роль в появлении и развитии атеросклеротических изменений в коронарных артериях, но и активно способствует ослаблению капсулы атеросклеротической бляшки, появлению разрывов и эрозий на ее поверхности. Эти изменения, дестабилизирующие атеросклеротическую бляшку, и лежат в основе обострений ИБС – острого коронарного синдрома (ОКС), нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ) [2, 16].

Считается, что после острого ИМ С-реактивный белок (С-РБ) вызывает воспаление в ишемическом миокарде через активацию комплемента, который может через различные механизмы приводить к сосудистому и миокардиальному повреждению [9, 20], вызывать аритмию и провоцировать дисфункцию сократимости и коронарную вазоконстрикцию [28]. При этом увеличение концентрации ИЛ-6 и С-РБ, наблюдаемое с первых часов возникновения НС, является независимым предиктором ИМ и смерти как в краткосрочном, так и в

долгосрочном прогнозе заболевания [17], дающим важную дополнительную информацию о стратификации больных по риску неблагоприятных исходов и коррекции проводимой терапии [32]. Обобщая вышеизложенное, можно считать установленным, что повышенный уровень С-РБ не только способствует риску появления ИБС у здоровых людей, но и является предиктором неблагоприятного течения и неблагоприятных исходов у больных с ОКС, НС [12, 15, 28].

Ряд эпидемиологических и клинических исследований последних лет подтвердил способность статинов снижать риск возникновения ИБС, а у лиц с развившейся ИБС – улучшать клиническое течение, предотвращать развитие осложнений инфаркта миокарда [3, 23, 24, 30]. Статины являются наиболее мощным средством снижения сердечно-сосудистой смертности и, будучи препаратами первого выбора, используются при первичной и вторичной профилактике атеросклероза, о чем свидетельствует убедительная доказательная база [11, 12].

В настоящее время применение статинов при ОКС не вызывает сомнений, на что указывает консенсус Американской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардиологов, согласно которому рекомендовано назначать статины при ОКС, вне зависимости от уровня холестерина, в течение 1-4 дней при поступлении в стационар, с целью достижения уровня ЛПНП $<100\text{мг/дл}$ ($<2,6\text{ммоль/л}$) – уровень доказательности I-B [8]. Вышеотмеченные исследования также свидетельствуют, что статины различаются по гиполипидемической активности и некоторым фармакологическим свойствам – длительности пребывания в кровотоке, растворимости в жирах, путям удаления из организма, позволяя предполагать, что выраженность и скорость наступления многих эффектов разных статинов также неодинаковы. При этом важно отметить, что аторвастатин по предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) имеет преимущества перед другими статинами [12, 33]. Эти данные согласуются с результатами исследования Ray K., C. Cannon et al. [24]. Авторы исследования IDEAL связывают эффективность статинов в снижении риска развития ССО на ранних этапах лечения именно с ранним появлением плеiotропных эффектов, в том числе с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия, еще до появления гиполипидемического эффекта.

С этими данными согласуются и наши исследования, в которых отмечена высокая эффективность применения аторвастатина в дозах 80 мг в ранние сроки НС и особенно при комбинации с модуляторами

ренин-ангиотензиновой системы и антиагрегантами различного механизма действия, вне зависимости от изменений показателей липидного спектра [6]. В более ранних работах нами проведен также сравнительный анализ эффективности аторвастатина и правастатина при ОКС и убедительно показано преимущество положительного влияния аторвастатина на все изучаемые параметры, в том числе маркеры воспаления, уже в ранние сроки НС. Эти данные совпадают с данными таких исследований, как PROVE-IT-TIMI-22, в которых на большом фактическом материале проведено прямое сравнение эффективности аторвастатина и правастатина у пациентов с ОКС и показано, что на фоне терапии аторвастатином комбинированный риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 16% ниже, чем в группе, леченной правастатином. При этом аторвастатин в существенно большей степени снижал у больных уровень атерогенных ЛПНП, проявляя лучший клинический эффект, что, по мнению авторов, связано с выраженным гиполипидемическим действием препарата [34].

В связи с вышеотмеченным представляет особый интерес новый препарат розувастатин, относящийся к синтетическим статинам четвертого поколения. В ряде исследований, в сравнении с другими препаратами этой группы, показано более выраженное гиполипидемическое действие эквивалентной дозы розувастатина [29].

Он оказывал достоверно более выраженное влияние, чем аторвастатин, на уровень ХЛПНП. На фоне его приема было отмечено снижение уровня С-РБ и других показателей воспаления [5]. Однако в ряде исследований эта динамика констатировалась не у всех пациентов с ОКС, и хотя снижение концентрации С-РБ на фоне приема розувастатина в дозе 10 и 20 мг превышало эффект аторвастатина в тех же дозах на 6-13%, эти различия не были достоверны.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности воздействия аторвастатина в дозе 80 мг/сут, розувастатина (крестор, «Astra Zeneka», Великобритания) в дозе 20 мг/сут на липидный спектр, факторы воспаления, клинико-функциональные параметры сердца, а также на развитие конечных точек при раннем краткосрочном применении у больных с НС.

Материал и методы

Обследованы 52 больных с НС (средний возраст 57,2±2,1). Изучались показатели ЭКГ, холтеровского суточного ЭКГ мониторингирования с

помощью монитора «САС-282» с последующей компьютерной обработкой данных. Эхокардиографические исследования проводились на эхокардиографах «Aloka SSD-710», «Picker International 7000», «Hewlett Packard Sonos 1000». Липиды крови определялись с помощью наборов реактивов фирмы «HUMAN» в лаборатории биохимии НИИ кардиологии. Маркеры воспалительной активности С-РБ и ИЛ-6 определялись в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии методом ELISA на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием коммерческих наборов.

Обследование больных проводилось в день поступления, а также в динамике на 3, 7, 17-21-й день лечения. Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Больные были рандомизированы на 2 группы (первая – 26 и вторая – 26 больных). Больные I основной группы получали розувастатин, 20 мг/сут; больные II контрольной – аторвастатин, 80 мг/сут. Первую дозу препаратов больные получали в первые 24 ч с момента приступа ангинозной боли, послужившего причиной госпитализации. Дальнейший прием лекарств осуществлялся ежедневно вечером после ужина до выписки больных из стационара, вплоть до 60-го дня болезни. Всем больным назначалась стандартная антиангинальная терапия с применением нитратов, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, аспирина, клопидогреля, модуляторов РААС в общепринятых дозах.

Результаты и обсуждение

Исходные средние величины С-РБ и ИЛ-6 в обеих группах существенно не различались. По представленным данным (табл.1) видно достоверное понижение величин С-РБ и ИЛ-6 в обеих группах больных, с существенными различиями в сроках снижения в группе получающих розувастатин в дозе 20мг/сут. Достоверное снижение концентрации ИЛ-6

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления при ИС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Показа-	I группа	II группа
---------	----------	-----------

тели	исход	3-й день	7-й день	17-21-й день	исход	3-й день	7-й день	17-21-й день
ОХ, Δ%	6,52±0,25	5,48±0,14 -16%*	5,35±0,17 -18%*	5,16±0,19 -21%*	6,51±0,26	6,48±0,24	5,41±0,18 -17%*	5,21±0,17 -20%*
ЛПНП Δ%	4,11±0,15	3,46±0,14 -16%*	3,25±0,16 -21%*	2,78±0,17 -32,5%*	4,12±0,16	4,11±0,15	3,47±0,14 -16%*	3,30±0,14 -20%*
ТГ Δ%	2,73±0,03	2,65±0,02 -3%*	2,60±0,03 -5%*	2,24±0,04 -18%*	2,72±0,12	2,72±0,11	2,67±0,11 -2%	2,45±0,10 -10%*
ЛПВП Δ%	1,15±0,02	1,23±0,03 +7%*	1,26±0,08 +10%*	1,31±0,03 +14%*	1,15±0,02	1,14±0,01	1,15±0,02	1,20±0,02 +5%*
С-РБ Δ %	9,5±0,3	7,1±0,2* -25%*	5,9±0,3* -38%*	2,9±0,3* -70%*	9,5±0,3	9,4±0,2	8,7±0,2* -8%*	4,7±0,3* -49%*
ИЛ-6 Δ%	36,5±3,1	15,4±2,2 -58%*	13,3±2,1 -65%*	8,2±1,8 -78%*	36,4±0,5	36,5±0,6	34,2±0,4* -6%*	17,8±0,4* -45%*

*p<0,05 в сравнении с исходными величинами

и С-РБ в отмеченной группе выявлено у большинства больных с первых суток и у всех больных – на 3-и сутки заболевания на 58 и 25% и на 17-21-й день на 78 и 70% соответственно. В группе леченных аторвастатином (80 мг/сут) отмеченная динамика со стороны ИЛ-6 и С-РБ наблюдалась у большинства лишь на 7-е сутки заболевания и у всех пациентов на 17– 21-й день заболевания на 45 и 49% соответственно.

Механизм снижения содержания С-РБ под влиянием статинов, по-видимому, связан с ослаблением экспрессии семейства интерлейкинов (ИЛ-6), обладающих провоспалительной направленностью действия, снижением уровня растворимого CD40L протеина, связанного с фактором некроза опухолей-α (ФНО-α).

При этом показано, что провоспалительный цитокин ФНО-α, ухудшающий функцию эндотелия и индуцирующий образование эндотелиальными клетками молекул адгезии, может быть ингибирован в макрофагах при терапии статинами, приводя к снижению антиадгезивных и антикоагуляционных свойств эндотелия [25].

В табл. 1 наряду с динамикой воспалительных маркеров представлены изменения липидного спектра при терапии аторвастатином и розувастатином.

Изучение липидных показателей с позиций одновременного анализа маркеров воспаления обусловлено тесной взаимосвязью нарушений липидного обмена и воспалительных проявлений в сосудистой стенке, играющих ведущую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, обострении ИБС, НС [10, 17, 27].

Как видно, исходные показатели уровней липидов крови у больных 2 групп почти не различались. Через 72 часа в группе больных, получающих розувастатин 20 мг/сут, было достигнуто достоверное снижение уровня общего ХС, ТГ и ХЛПНП на 16, 3, 16%, соответственно, а к 7- и 21-м суткам снижение было еще более выраженным. Анализ липидного спектра в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сут), выявил аналогичную динамику со стороны вышеотмеченных липидных показателей с 7-х суток заболевания, за исключением уровня ТГ, который существенно снижался в группе больных, леченных розувастатином. В исследовании оценивалось также влияние лечения аторвастатином (80 мг) и розувастатином (20 мг) на уровень ХЛПВП. В I группе больных, получавших розувастатин, через 72 часа наблюдалось достоверное повышение уровня ХЛПВП на 7 и 14% к концу госпитального периода наблюдения у всех пациентов.

Во II группе достоверные положительные изменения этого показателя на 17-21-й день лечения всего на 5% установлены лишь у 35% больных.

Данные литературы о влиянии аторвастатина на уровень ХЛПВП неоднозначны. Есть сообщения, что этот статин в дозе 80 мг/сут может снижать даже уровень ХЛПВП, хотя в многоцентровых работах с обследованием большого количества больных эти данные не нашли подтверждения. В считающемся классическим исследовании CURVES лечение аторвастатином сопровождалось достоверным повышением уровня ХЛПВП на 3-9%, что согласуется с результатами нашего исследования. Роль ЛПВП заключается не только в обратном транспорте атерогенных липидов из тканей для их метаболизации, но и в участии в восстановлении сосудорасширяющего компонента эндотелиальной функции [32]. Установлено, что для нормализации выработки NO требуется не только снижение уровня ХЛПНП, но и преимущественное увеличение концентрации ХЛПНП. Считается, что статины могут улучшать функцию эндотелия непосредственно и опосредованно. При этом доказано, что снижение уровня ХЛПВП улучшает функцию эндотелия, а высокий уровень ЛПНП, ингибируя выделение эндотелием тканевого активатора плазминогена и

активность NO-синтазы, снижает фибринолитическую активность крови и синтез простациклина, чем усиливает риск тромбообразования [31].

Уровень атерогенных липидов тесно связан с уровнем регуляторов иммунного ответа, что подтверждает их участие в прогрессировании коронарной недостаточности. При оценке связи между показателями липидного состава плазмы и иммунного профиля у больных с НС установлена прямая зависимость между уровнем ХЛПНП и ФНО- α абсолютным числом лимфоцитов [25]. При одновременном определении уровней маркеров системного (С-РБ и фибриноген) и местного (ИЛ-18 и VCAM-1) воспаления, а также противовоспалительного маркера ИЛ-10 и ХЛПВП оказалась, что наибольшее прогностическое значение имеет противовоспалительное звено [17]. Достоверная обратная корреляция выявлена между изменениями уровней С-РБ и ХЛПВП ($r=0,24$; $p=0,03$) [33].

Вместе с тем статины могут оказывать прямое благоприятное воздействие на эндотелий и без влияния на липидный состав крови [6]. Улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия считают одним из главных плеiotропных эффектов статинов, предотвращающих патологический вазоспазм и обеспечивающих расширение коронарных сосудов, которое может развиваться уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [31, 34]. Влияние терапии статинами на сосудодвигательную функцию эндотелия связывают с их способностью повышать синтез NO эндотелиальными клетками путем стабилизации матричной РНК eNOS, а также увеличения активности eNOS в результате фосфорилирования с участием протеинкиназы-В эндотелиальных клеток [19, 22]. Уровень метаболитов оксида азота прямо коррелировал с уровнем С-РБ ($p=0,38$) [7, 13].

Сравнивались больные, леченные в первые 24 часа после поступления, с больными, получавшими терапию статинами через 24 часа после поступления. Исходы при выписке во второй группе были хуже по уровню диастолического АД, ЧСС [13].

Доказано, что окислительный стресс плазмы крови тесно связан с ее липидсодержащими структурами, в которых происходят основные реакции свободнорадикального окисления [22]. В ходе статинотерапии ингибируется образование супероксид-анион-радикала в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий, что сопряжено с редукцией супероксидзависимых нитритных оксидантов. Антиоксидантные свойства статинов предотвращают инактивацию NO

супероксидным анионом и образование токсического пероксинитрита в клетках эндотелия, способствуя повышению биодоступности NO [6].

Вышеприведенные литературные данные о патогенетических механизмах воздействия статинов при НС и особенно эффективности действия розувастатина согласуются с данными наших исследований [15, 35], подтверждая обоснованность их применения в ранние сроки заболевания.

При анализе данных ЭКГ мониторингирования у больных с НС использованы общепринятые критерии ишемии миокарда: преходящая или стойкая депрессия сегмента ST более 1 мм, с инверсией или без инверсии зубца Т, инверсия зубца Т более 1 мм с наличием сохранного зубца R, глубокие, негативные, симметричные зубцы Т в передних грудных отведениях; среднее суммарное количество и продолжительность эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST, а также средняя суммарная степень болевой и безболевой депрессии сегмента ST. Динамика суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за сутки в исследуемых группах представлена в виде диаграммы (рис.).

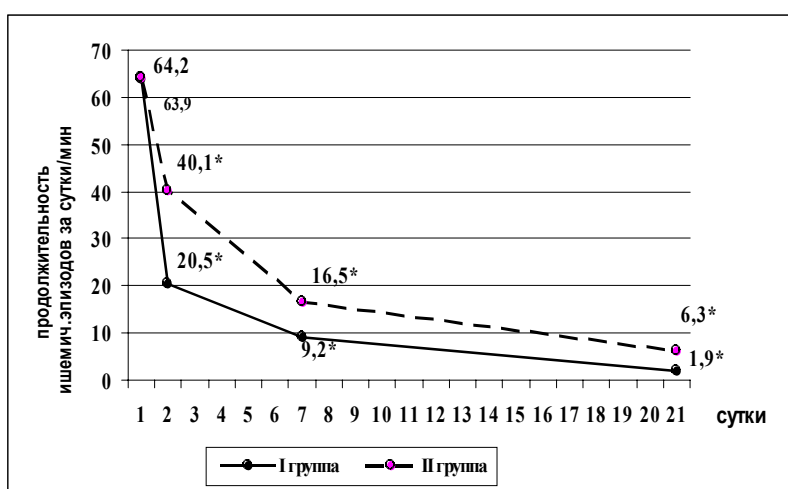


Рисунок. Динамика данных суточного холтеровского мониторингирования при НС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином, * $p < 0,05$ в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается положительная динамика суточного ЭКГ мониторингирования в сравнении с исходными данными, которая проявляется достоверным уменьшением средних суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за день, выраженных в мин/сутки. Уже на исходе первого дня

заболевания они достигают значительных изменений в обеих группах, нарастая к 7-му дню с констатацией положительной динамики к 17-21-му дню заболевания. При этом наилучшие результаты отмечены в группе больных, получающих розувастатин.

Вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 51% больных II контрольной группы и у 70% больных I группы, получающих розувастатин. При этом у 60% больных I основной группы уже на исходе первого дня полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а в группе лечения аторвастатином отмеченная динамика изменения сегмента ST наблюдалась лишь у 51% больных.

Ранее в наших работах отмечено, что нарушение сократимости сердца является чувствительным тестом ишемии миокарда, одним из диагностических критериев риска развития тромбоза, острого ИМ и смерти, особенно в тех случаях, когда ЭКГ данные оказываются малоинформативными. В этой связи нами изучены показатели сократительной функции сердца в исследуемых группах.

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографии при ИС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Показатели	Группа	Данные	
		1-й день	17-21-й дни
Е/А	I	0,74±0,03	1,02±0,03*
	II	0,75±0,04	0,96±0,03*
КСО	I	91,2±2,5	52,3±2,8*
	II	91,3±2,7	52,3±3,5*
КДО	I	166,2±3,1	141,1±3,1*
	II	164,4±3,5	152,1±4,1*
ФВ	I	43,4±3,2	57,1±3,5*
	II	44,2±2,5	51,4±2,5*
ИЛС	I	1,5±0,01	1,2±0,01*
	II	1,4±0,01	1,3±0,01*

*p<0,05 в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, в момент поступления больных в стационар на пике острой ишемии миокарда выявлены значительные патологические изменения эхокардиографических параметров (снижение Е/А, ФВ, увеличение ИЛС, КСО, КДО), свидетельствующие о систоло-диастолической дисфункции сердца.

Под влиянием лечения наблюдалась положительная динамика

эхокардиографических параметров, проявляющаяся уменьшением КСО, КДО, ИЛС, увеличением ФВ, Е/А. Следует подчеркнуть положительную динамику со стороны КСО, КДО, ИЛС уже на исходе первых суток, особенно в группе больных, леченных розувастатином. На 17-21-е сутки отмечено дальнейшее достоверное улучшение эхокардиографических параметров, в том числе увеличение показателей Е/А, ФВ, с наилучшими результатами в I группе больных.

С учетом активного участия воспалительного компонента в дестабилизации атеросклеротической бляшки, развития эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, а также с целью выяснения патогенетических взаимосвязей между воспалительным процессом и функциональным состоянием сердца, нами проведено сопоставление маркеров воспаления с эхокардиографическими и холтеровскими ЭКГ показателями, с выявлением корреляционных взаимосвязей. Выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между повышенным уровнем С-РБ с КДО ($r=+0,75, p<0,0001$), КСО ($r=+0,36, p<0,0406$), ФВ ($r=-0,45, p<0,005$), ИЛС ($r=+0,55, p<0,0001$), Е/А ($r=-0,52, p<0,001$), а также степенью депрессии сегмента ST ($r=-0,56, p<0,0001$). Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов [35], и во многом проясняя ведущую роль воспалительного компонента в патогенезе НС, обосновывают необходимость раннего применения статинов в адекватных дозировках при данной патологии. Вышеотмеченные закономерности находят свое подтверждение при оценке клинического течения и развития конечных точек у больных с НС (табл.3).

Таблица 3

Оценка клинического течения НС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Клиническая оценка		I группа (розувастатин, 20 мг)	II группа (аторвастатин, 80 мг)
Полный эффект	исчез. приступов СН	18	12
Хороший эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. в 2 раза и более	4	2
Удовлетворительный эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз	2	1
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	0	0
	Ухудшение ВПС-возвр. приступов.с повтор. ишемией	0	1
	развитие ИМ	0	1
	нарушение ритма	0	1
	потребность в реваскуляризации	0	0

		повторные госпитализации	0	1
		смерть	0	1

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения статинов и особенно розувастатина в ранние сроки НС, что согласуется с обобщенными данными ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. При этом ранняя интенсивная терапия статинами, со снижением уровней ЛПНП в крови более чем на 40%, ассоциировалась с уменьшением кардиоваскулярных осложнений в течение 17-21-го дня госпитализации, а снижение относительного риска развития конечных точек в первой группе составило 32% ($p=0,01$), по сравнению со второй группой. Терапия розувастатином способствовала также значительному снижению риска развития внутригоспитальных осложнений в сравнении с группой больных, леченных аторвастатином.

Обобщая вышеизложенное, можно с большой долей вероятности отметить, что эффективное влияние статинов на липидный спектр, особенно на воспалительные маркеры, зависит от клинического состояния пациента (степени выраженности воспалительного процесса, т.е. высоких уровней С-РБ и ИЛ-6), а также применяемой дозы препарата, что согласуется с данными других исследований [10]. При этом эффективность терапии розувастатином по сравнению с аторвастатином выше, особенно в группе больных с тяжелым клиническим течением НС и соответственно более высокими показателями воспалительных маркеров (С-РБ $>9,3$ мг/л, ИЛ-6 >36 пг/мл) и существенными атерогенными сдвигами липидного спектра. Отмеченный эффект ранней интенсивной липидснижающей терапии, по всей вероятности, связан со снижением ФНО- α , ИНФ- γ в стимулированных Т-лимфоцитах через 72 часа после лечения розувастатином в дозе 20 мг и через 7 суток после лечения аторвастатином, что свидетельствует о важной роли быстрой иммуномодуляции [21]. Таким образом, статины дают, по-видимому, иммуносупрессивный эффект путем ингибирования синтеза ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-6 в активированных Т-лимфоцитах. При этом целевого значения (ниже 100 мг/дл или 2,6 ммоль/л) на 60-й день лечения достигли 97% больных в группе розувастатина и 77% больных в группе аторвастатина. Переносимость розувастатина оказалась очень высокой. Не было достоверных различий ни по повышению печеночных ферментов, ни по риску развития миопатий.

Выводы

1. Признание важной патогенетической роли иммунного воспаления и взаимосвязи с уровнем атерогенных липидов обосновывает разработку методов лечения НС с использованием статинов, обладающих антиатерогенной и противовоспалительной активностью.

2. Принципиально важно, что применение розувастатина в дозе 20 мг в ранние сроки НС способствует значительному и быстрому снижению маркеров воспаления (С-РБ и ИЛ-6) и нормализации липидного спектра у большинства больных с первых суток и у всех больных к концу 3-х суток заболевания.

3. Применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки в ранние сроки НС уступает действию розувастатина в дозе 20 мг по срокам и эффективности воздействия на маркеры воспаления и липидный спектр.

4. Отличительным и важным признаком воздействия розувастатина в дозе 20мг по сравнению с действием аторвастатина в дозе 80 мг на показатели липидного спектра при НС является повышение ЛПВП и снижение уровня триглицеридов.

5. Эффективность применения статинов находится в прямой зависимости от клинического состояния больного, величины атерогенности липидного спектра и выраженности воспалительного компонента (высоких уровней С-РБ и ИЛ-6), а также от конкретно применяемого статина и величины его дозы.

6. Раннее применение аторвастатина и розувастатина способствует быстрой стабилизации НС, проявляющейся положительной динамикой холтер-ЭКГ показателей ишемии миокарда, улучшением показателей диастолической и систолической функции сердца.

7. Выявлены корреляционные взаимосвязи между маркерами воспаления и показателями функционального состояния сердца, что объясняет ключевую роль воспалительного компонента в патогенезе НС и диктует необходимость применения статинов, обладающих иммуномодулирующими и липидокорригирующими эффектами.

8. Раннее краткосрочное применение розувастатина (20 мг/сут) и аторвастатина (80 мг/сут) благоприятно влияет на клиническое течение заболевания и развитие конечных точек с преимущественным эффектом в группе больных, леченных розувастатином.

9. Ведущая роль воспалительно-липидного дистресса в дестабилизации атеросклеротической бляшки, характеризующаяся высоким риском кардио-сосудистых осложнений, требует немедленной интенсивной липидо-иммуномодулирующей коррекции статинами.

Быстрота наступления эффекта особенно важна для больных с НС, у которых в течение первых недель от начала обострений сохраняется высокий риск повторных ишемических атак.

Поступила 16.05.11

**Ստատիստիկական- և լիպիդակարգավորող պաթոգենետիկ
հիմնավորված թերապիայի համեմատական
արդյունավետության գնահատումը անկայուն ստենոկարդիայի
վաղ շրջանում**

Ռ. Ս. Գաբրիելյան, Ա. Վ. Դավթյան, Ա. Բ. Գաբրիելյան

Կատարվել է ատորվաստատինի և ռոզուվաստատինի կիրառման ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն բորբոքային մարկերների, լիպիդների, Հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սրտի ֆունկցիոնալ պարամետրերի, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և վերջնակետերի զարգացման հիման վրա: Ռոզուվաստատինի վաղ կիրառումը ատորվաստատինի համեմատ դրականորեն է ազդել C-ռեակտիվ սպիտի և ինտերլեյկին-6-ի մակարդակների, ինչպես նաև լիպիդային սպեկտրի վրա: Ռոզուվաստատինի կիրառումը ատորվաստատինի համեմատությամբ դրականորեն է ազդել Հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սիստոլիկ *արտամղման ֆրակցիայի* և դիաստոլիկ ֆունկցիաների "E/A" վրա: Զգալիորեն լավացել է հիվանդության կլինիկական ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը:

**Evaluation of comparative effectiveness of pathogenetically approved
immunomodulatory and antilipidaemic therapy with statins in early stage
unstable angina**

R.S. Gabrielyan, A. V. Davtyan, A. B. Gabrielyan

A short-term clinical comparative study was conducted for evaluation of the efficacy of rosuvastatin 20 mg/day and atorvastatin 80 mg/ day in reducing the levels of serum lipids, inflammatory markers and morbidity and mortality rates in patients with unstable angina(UA) in hospital period. Interleukin-6 (IL-6), highsensitivity C-reactive protein (C-RP) and lipid profiles total cholesterol(TC), low- density lipoprotein cholesterol(LDL-C), TG, HDL were measured four times during hospitalization (0, 72 hours, 7th day, 21t days) before and after statin therapy. The rezults obtained showed that rosuvastatin compared with atorvastatin demonstrates higher effectivity in reducing IL-6, CRP, on parameters of Holter monitoring, Echocardiography (EDV, ESV, EF, ILC, E/A), clinical status and endpoints.

Литература

1. *Логачев и соавт.* Кардиология, 2007, 6, с. 25-26.
2. *Azar R. et al.* Am. Heart J., 1996; 132: 1101-1106.
3. *Azar R.R., McKay R.G., Kiernan F.L. et al.* Am. J. Cardiol., 1997;80:1476-8
4. *Berk B.C. et al.* Am. J. Cardiol., 1990; 65: 168-172.
5. *Betteridge D.J., Gibson M.* Atherosclerosis, 2004 ; 5: Suppl: 107-108.
6. *Bustos C., Hernandez-Presa M.A., Ortego M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1998; 32:2057-2064.
7. *Gollstein J.L., Brown M.S.* Nature, 1990;343:425-430.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur. Heart. Journal, 2007;28;1627.
9. *Hamilton K.K., Hattori R. Esmo C. T., Simps P. J.* Biol. Chem., 1990, 265: 3809-3814.
10. *Hanson G.K.* Curr. Opin. Lipidol., 1997; 8: 301-311.
11. *Haverkate F. et al.* Lancet, 1997; 349: 462-466.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study. Lancet, 2002;360:7-22.
13. *Homeister J. W., Saton P., Lucchesi B.R.* Circ. Res., 1992; 71: 303-319.
14. *Kuller L. et al.* Am. J. Epidemiol., 1996; 144: 537-547.
15. *Lagrand W. K., Visser C.A., Hermens W.T. et al.* Circulation, 1999,100: 96-102.
16. *Libby P.* Circulation, 1995; 2844-2850.
17. *Lindahl B. et al.* N. Engl. J. Med., 2000 ;343 :1139-47.
18. *Linnamaki E., Leinonen M., Mattila K.* Circulation, 1993;87:1130-4.
19. *Liuzzo G., Biasucci L.M., Rebuzzi A. G. et al.* Circulation, 1996, 94: 2373-2380.
20. *Mathey D., Schofer J., Schafer H.S. et al.* Eur. Heart. J., 1994, 15: 418-423.
21. *Nakashima Y., Toyokawa T., Tanaka S. et.al.* Atherosclerosis, 1996 ;127 :43-47.
22. *Pahan K., Sheikh F.G., Namboodiri A.M. et al.* J. Clin. Invest., 1997;100:2671-2679.
23. *Pannitteri G., Marino B., Campa P.P. et al.* Am. J. Cardiol., 1997;80:623-5.
24. *Ray K., Cannon C. , Morrow D. et al.* Eur. Heart. J., 2007; 28:806-13.
25. *Ridker P. M., Cushman M., Stamper M. S. et al.* Circulation, 1998, 97: 425-428.
26. *Ross R.* Nature, 1993; 362: 801-809.
27. *Ross R.* N. Engl. J. Med., 1999; 340: 115-126.
28. *Schiffer B. et al.* Circulation, 2000 ;101 :1372-8.
29. *Schuster H., Fox J. C.* Exp. Opin. Pharmacother., 2004; 5: 1187-1200.
30. *Schwartz G.G. Ollson A.G., Ezekowitz M.D. et al.* JAMA, 2001; 285:13: 1711-1718.
31. *Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. et al.* Circulation, 1997; 95:76-82.
32. *Thompson S.G. et al.* N. Engl. J. Med., 1995;332 :635-41.
33. *Verheugt F.W.A.* Lancet, 1999;353:Suppl II:20-23.
34. *Worthylake R.A., Lemoine S., Watson J.M. et.al.* J. Cell. Biol., 2001;154:147- 160
35. *Young B. et al.* Pathology, 1991; 23: 118-124.