

## СОСТОЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ И ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДЖЕНЕРИЧЕСКИМИ СТАТИНАМИ

© *Жиляева Ю.А., Михин В.П., Жиляева О.А., Панченко Г.В., Громнацкий Н.И.*

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [uliazhilyaeva85@yandex.ru](mailto:uliazhilyaeva85@yandex.ru)

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменение параметров жесткости сосудистой стенки и интенсивность прогрессирования атерогенеза очень тесно взаимосвязаны с фармакодинамикой гиполипидемических препаратов (статинов). Цель исследования: определить влияние дженерических препаратов Торвакарда и Симвакарда в составе комплексной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки и уровень продуктов перекисного окисления липидов у пациентов хронической ИБС с гиперхолестеринемией. Обследовано две группы больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с гиперхолестеринемией. В первой группе 52 человека, во второй – 40. В течение 12 недель пациенты первой группы наряду со стандартной терапией получали Торвакард (10 мг/сут и 20 мг/сут) в зависимости от исходного уровня холестерина, пациенты второй группы - Симвакард (10 мг/сут и 20 мг/сут). Определяли состояние жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии («VaSera-1000, Fukuda») с расчетом CAVI, ABI, индекса AI; времени изгнания (ЕТ), напряжения (РЕР) и соотношения РЕР/ЕТ; уровень продуктов деградации липопероксидов в крови: АГП и МДА; СРБ. Установлено положительное влияние дженерических препаратов на параметры жесткости сосудистой стенки, доказаны их противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

**Ключевые слова:** атеросклероз, статины, жесткость сосудистой стенки, продукты перекисного окисления липидов, С-реактивный белок.

### STATE OF THE PARAMETERS OF LIPID PEROXIDES AND THE ELASTIC PROPERTIES OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DURING TORVAKARD AND SIMVAKARD THERAPY

*Zhilyaeva Yu.A., Mikhin V.P., Zhilyaeva O.A., Panchenko G.V., Gromnatsky N.I.*  
Department of Internal Medicine N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The activity of the lipid peroxidation (LPO), the change of the vascular wall stiffness and the intensity of the atherosclerosis progression are related very closely to the pharmacodynamics of lipid-lowering drugs (statins). The aim of the research is to determine the effect of generic drugs Torvakard and Simvakard in the complex therapy on the vascular wall stiffness parameters and the lipid peroxidation level in patients with chronic coronary heart disease with hypercholesterolemia. The study involved two groups of patients with FC II-III stable angina in combination with hypercholesterolemia. The first group involved 52 people, and the second one – 40. During 12 weeks the first group of patients, along with the standard therapy received Torvakard (10 mg/day and 20 mg/day), depending on the initial level of cholesterol. The patients of the second group were taken Simvakard (10 mg day and 20 mg/day). The state of the vascular wall stiffness was determined by the volumetric sphygmography («VaSera-1000, Fukuda») with the calculation of CAVI, ABI, AI index; ejection time (ET), tension (PEP) and the PEP / ET ratio; the level of lipoperoxide degradation products in the blood: AGP and MDA, C-RP. The positive influence of the generic drugs on the parameters of the vascular wall stiffness proved their antiinflammatory and antioxidant effects.

**Keywords:** atherosclerosis, statins, stiffness of the vascular wall, the products of lipid peroxidation, C-reactive protein.

Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, ассоциирующееся с гиперхолестеринемией, дислипотеидемией, нарушением липидтранспортной функции крови, лежит в основе развития ишемической болезни сердца (ИБС). Однако до настоящего времени патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений до конца не изучен. Особую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза играют процессы свободнорадикального окисления (СРО), обуславливающие перекисную модификацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [22-24], в результате чего на порядок возрастает их атерогенность, а также нарушение эластических

свойств сосудистой стенки, во многом отражающее морфофункциональную атерогенную модификацию артериального русла [12].

Учитывая, что одним из основных субстратов продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются ненасыщенные жирные кислоты, входящие в структуру липидных мембран сосудистого эндотелия и ЛПНП, определение состояния активности процессов ПОЛ крови представляется крайне важной при оценке эффективности антиатерогенной терапии [6, 10].

В настоящее время одними из основных антиатерогенных препаратов являются статины [1-3; 11], обладающие гипохолестеринемическими

свойствами. Однако наряду с этим они обладают и рядом плейотропных эффектов, в частности антиоксидантным эффектом [18] и способностью уменьшать локальную воспалительную реакцию в зоне атерогенеза сосудов [4, 9, 27].

В этой связи становится очевидным тесная взаимосвязь фармакодинамики статинов с интенсивностью развития атерогенеза, активностью процессов ПОЛ и параметрами жесткости сосудистой стенки. Имеются отдельные работы, посвященные влиянию статинов на параметры жесткости сосудистой стенки, ASAP (Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis progression); REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin study) [7, 17, 18].

Однако современные исследования в этой области посвящены исключительно оригинальным препаратам. Несмотря на достаточную доказательную базу гипохолестеринемической активности дженерических статинов, в частности, аторвастатина и симвастатина, эффективность дженериков в отношении антирадикальных процессов и в особенности их влияния на эластические свойства сосудистой стенки остаются практически не изученными.

Цель исследования: определить влияние дженерических препаратов аторвастатина – Торвакарда (Zentiva a.s., Чехия) и симвастатина – Симвакарда (Zentiva a.s., Чехия) в составе комплексной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки и уровень продуктов перекисного окисления липидов у больных хронической ИБС с гиперхолестеринемией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено две группы пациентов (I группа – 52 человека, II группа – 40 человек), страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. ХСН I-IIА стадии, в сочетании с гиперхолестеринемией в возрасте от 53 до 65 ( $58,2 \pm 6,5$ ) лет, из которых 72 пациента имели артериальную гипертензию легкой и средней степени. Критериями рандомизации служили уровень ХС и возраст. Критерии включения в исследование: наличие стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, подтвержденной клинически и результатами суточного мониторирования ЭКГ; гиперхолестеринемии; отсутствие систематического приема статинов не менее чем за 3 месяца до включения в исследование, наличие информированного согласия пациента.

Из исследования исключались пациенты с наследственной гиперлипидемией, выраженной эндокринной, дыхательной, пищеварительной и

гепаторенальной патологией; хронической недостаточностью кровообращения более II ПА степени, III-IV ФК в соответствии с классификацией ОССН 2002 года.

Каждая из групп была разделена на две подгруппы с исходным уровнем ХС: от 5,2 ммоль/л до 6,5 ммоль/л и от 6,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую кардиоселективный  $\beta$ -блокатор (бисопролол 2,5-5 мг/сут); ингибитор АПФ (периндоприл – 10 мг/сут.); блокаторы кальциевых каналов (амлодипин – 2,5-5 мг/сут); антиагреганты (кардиомагнил – 75 мг/сут), при необходимости лечение дополнялось пролонгированными нитратами (изосорбид-мононитрат 20-40 мг/сут). В течение 12 недель пациенты первой группы с уровнем ХС от 5,2 ммоль/л до 6,5 ммоль/л (20 человек) получали гиполипидемическую терапию аторвастатином в виде препарата Торвакард 10 мг/сут, пациенты с уровнем ХС от 6,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л (32 пациента) принимали Торвакард по 20 мг/сут. Пациенты второй группы получали симвастатин: Симвакард 10 мг/сут (20 человек) и 20 мг/сут (20 человек) в зависимости от исходного уровня холестерина.

Состояние жесткости сосудистой стенки определяли методом объемной сфигмографии («VaSera-1000» – «Fukuda Denshi», Япония) [7]. Оценивали: САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) на правых (R-CAVI) и левых (L-CAVI) конечностях, отражающий жесткость сосудистой стенки; АВИ (лодыжечно-плечевой индекс), определяющий атерогенную степень стеноза сосудов нижних конечностей; AI (индекс аугментации), характеризующий растяжимость сосудистой стенки; PEP (время напряжения), ET (время изгнания) и PEP/ET, отражающие сократительную функцию левого желудочка [5; 7].

Уровень продуктов деградации липопероксидов в крови: ацилгидроперекиси (АГП, усл. ед.) и малоновый диальдегид (МДА, мкмоль/л) определяли спектрофотометрически после экстракции при длине волны 233 нм [8] и 532 нм набором «ТБК-Агат» соответственно. Уровень СРБ определяли количественно иммунотурбидиметрическим методом с использованием многоточечной калибровки, применяя набор «Analiticon», Германия (интервал-линейности набора – 1,0-20,0 мг/л).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась статистическими программами «StatSoft Statistica 6,0» и Microsoft Excel 2003 с расчетом средних значений и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ); парного t-критерия Стьюдента;  $\chi^2$  (достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ ).

Динамика основных показателей жесткости сосудистой стенки и некоторых показателей сердечной деятельности у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом и Симвакардом с различным исходным уровнем холестерина ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы больных	Сроки исследования		
		До лечения	4 недели терапии	12 недель терапии
R-CAVI	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	8,4 ± 0,03	7,8 ± 0,02*	7,5 ± 0,03*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	8,1 ± 0,43	7,9 ± 0,46	8,0 ± 0,41
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,2 ± 0,02	7,9 ± 0,03*	7,6 ± 0,02*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,3 ± 0,26	8,1 ± 0,31	7,9 ± 0,29
L-CAVI	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	8,2 ± 0,02	7,9 ± 0,04*	7,5 ± 0,02*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	7,9 ± 0,17	7,8 ± 0,29	7,8 ± 0,19
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,0 ± 0,02	7,7 ± 0,01*	7,4 ± 0,01*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	7,9 ± 0,17	8,0 ± 0,21	7,7 ± 0,19
R-ABI	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,08 ± 0,05	1,0 ± 0,02	1,02 ± 0,08
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,03 ± 0,07	1,0 ± 0,05	1,0 ± 0,15
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,08 ± 0,02	1,07 ± 0,06	1,08 ± 0,09
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,03 ± 0,06	1,0 ± 0,09	1,01 ± 0,12
L-ABI	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,05 ± 0,03	1,04 ± 0,03	1,03 ± 0,03
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,01 ± 0,04	1,03 ± 0,04	1,03 ± 0,06
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,08 ± 0,02	1,08 ± 0,03	1,07 ± 0,03
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,0 ± 0,03	1,03 ± 0,04	1,02 ± 0,05
AI	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,19 ± 0,02	1,17 ± 0,03*	1,12 ± 0,04*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,11 ± 0,03	1,14 ± 0,02	1,11 ± 0,02
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,11 ± 0,05	1,09 ± 0,04*	1,06 ± 0,04*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,07 ± 0,03	1,15 ± 0,02	1,08 ± 0,02
PER	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	109,8 ± 0,3	115,3 ± 0,4*	124,6 ± 0,4*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	125,2 ± 0,3	123,2 ± 0,4	131,4 ± 0,4*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	121,1 ± 0,4	127,5 ± 0,4*	133,4 ± 0,5*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	105,3 ± 0,4	112,5 ± 0,3*	114,9 ± 0,4*
ET	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	291,3 ± 0,4	303,9 ± 0,3	280,9 ± 0,4
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	271,4 ± 8,4	286,8 ± 8,4	287,8 ± 7,3
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	286,9 ± 6,5	300,5 ± 7,4	287,8 ± 6,4
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	289,3 ± 5,4	305,1 ± 9,3	294,7 ± 7,4
PER/ET	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	0,42 ± 0,06	0,38 ± 0,04	0,46 ± 0,05
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	0,51 ± 0,05	0,44 ± 0,06	0,50 ± 0,05
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	0,41 ± 0,02	0,43 ± 0,05	0,49 ± 0,07
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	0,39 ± 0,04	0,40 ± 0,07	0,39 ± 0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$  достоверность различий с исходными данными.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние Торвакарда и Симвакарда в составе комплексной терапии на параметры жесткости сосудистой стенки представлено в табл. 1.

До начала исследования средние исходные значения CAVI в группах пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг и 20 мг/сут., составили 8,3 и 8,05 соответственно, в группах пациентов, принимавших симвастатин 10 и 20 мг/сут., – 8,0 и 8,1 соответственно. При анализе CAVI уже к концу первого месяца лечения Торвакардом (10 мг/сут) отмечалось статистически значимое снижение этого показателя на 7,1% справа и на 3,7%

слева, а к 12 неделям терапии на 10,7% и на 8,5%, соответственно. Через 4 недели приема Торвакарда (20 мг/сут) показатели R-CAVI и L-CAVI снизились на 3,7%, а к концу 3-го месяца лечения – на 7,4%. Изменения показателей R-CAVI и L-CAVI на фоне приема Симвакарда (10 мг/сут и 20 мг/сут) не выявлено.

Лодыжечно-плечевой индекс (R-ABI и L-ABI) у пациентов обеих групп был в пределах нормальных значений ( $N = 0,9-1,3$ ), что свидетельствует об отсутствии гемодинамически значимой окклюзии сосудов нижних конечностей. За весь период лечения Торвакардом и Симвакардом в двух дозовых режимах показатели ABI не изменились (табл. 1).

Таблица 2

Влияние Торвакарда и Симвакарда на содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови больных стабильной стенокардией, (M ± m)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования		
		До лечения	4 недели терапии	12 недель терапии
МДА (мкмоль/л)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	5,0 ± 0,03	4,42 ± 0,02*	4,16 ± 0,03*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	5,5 ± 0,03	4,48 ± 0,02*	3,92 ± 0,01*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	5,0 ± 0,02	4,32 ± 0,03*	4,20 ± 0,02*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	5,7 ± 0,06	4,16 ± 0,04*	3,90 ± 0,04*
АГП (усл.ед.)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	0,81 ± 0,03	0,70 ± 0,01*	0,49 ± 0,02*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	1,3 ± 0,02	0,84 ± 0,02*	0,82 ± 0,01*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,23 ± 0,02	0,97 ± 0,01*	0,88 ± 0,02*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	1,47 ± 0,03	0,92 ± 0,04*	0,84 ± 0,06*

Примечание: \* – p < 0,05 достоверность различий с исходными данными.

Установлено, что к концу 3 мес. лечения Торвакардом (10 мг/сут и 20 мг/сут) величина АІ снизилась, соответственно, на 5,9% и 4,5% по сравнению с исходными значениями. В группах, где пациенты принимали Симвакард, показатели АІ в процессе исследования не изменились.

На фоне терапии статинами была выявлена положительная динамика времени напряжения (РЕР). К концу 4 недель терапии Торвакардом (10 мг/сут) значения РЕР увеличились на 5%, а к 12 неделям – на 13,5%. При использовании препарата в дозе 20 мг/сут. эти изменения составили 5,3% и 10,2%, соответственно, к 4 и 12 неделям терапии. У пациентов, принимавших Симвакард, также выявлено снижение показателей РЕР, но в меньшей степени: к концу 3 мес. лечения Симвакардом (10 мг/сут) показатели РЕР увеличились на 5%. В группе пациентов, принимавших Симвакард 20 мг/сут., показатели РЕР увеличились на 6,8% и 9,1% к 4 и 12 неделям терапии соответственно.

Достоверного изменения показателя времени изгнания (ЕТ), соотношения РЕР/ЕТ у пациентов, принимавших Торвакард либо Симвакард, за весь период лечения не выявлено (по критерию  $\chi^2$ , p > 0,05, табл. 1).

Результаты проведенного исследования показали, что препараты группы аторвастатина и симвастатина оказывают избирательное влияние на отдельные параметры эластических свойств сосудов: Торвакард в большей степени влиял на САVI и показатели РЕР, причем этот эффект не был до-

зозависимым [16]. При лечении симвастатином достоверного изменения показателей R-CAVI, L-CAVI, ABI, ET, РЕР/ЕТ не выявлено, Симвакард оказывал влияние лишь на величину РЕР. Вероятно, для положительных изменений показателей жесткости сосудистой стенки требуется длительное (не менее 12 месяцев) интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП. В исследовании ESCAPE (Effect of Simvastatin on CArotid Plaque and Endothelial function) изменения наблюдались не ранее чем через год от начала лечения симвастатином 20 и 80 мг/сут. [25]. Однако в ходе исследования установлено, что оба препарата в равной мере увеличивают РЕР, что свидетельствует об улучшении пропульсивной способности левого желудочка.

При оценке концентрации продуктов деградации пероксидов – АГП и МДА, выявлено достоверное снижение этих показателей уже к концу первого месяца лечения. У пациентов, принимавших Торвакард в дозе 10 мг/сут и 20 мг/сут, отмечается снижение АГП на 13,5% и 21,1%, соответственно, а к концу 12 недель терапии эти значения уменьшились на 39,5% и 28,5%, соответственно (табл. 2).

У пациентов, принимавших Симвакард (10 мг/сут и 20 мг/сут), изменение уровня АГП более выражено, чем у Торвакарда, и к 4 неделям терапии значение АГП уменьшилось на 35,4% и 37,4%, соответственно, и к 12 неделям терапии практически не изменилось и составило 36,9% и 42,9%.

Влияние Торвакарда и Симвакарда на содержание СРБ в плазме крови больных ИБС (М ± m)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования		
		До лечения	4 недели терапии	12 недель терапии
СРБ (мг/дл)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	4,0 ± 0,04	2,99 ± 0,02*	2,18 ± 0,03*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	6,6 ± 0,05	4,68 ± 0,06*	4,14 ± 0,04*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	3,26 ± 0,02	2,70 ± 0,03*	1,81 ± 0,01*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	3,36 ± 0,03	2,81 ± 0,04*	2,52 ± 0,06*

Примечание: \* – p < 0,05 достоверность различий с исходными данными.

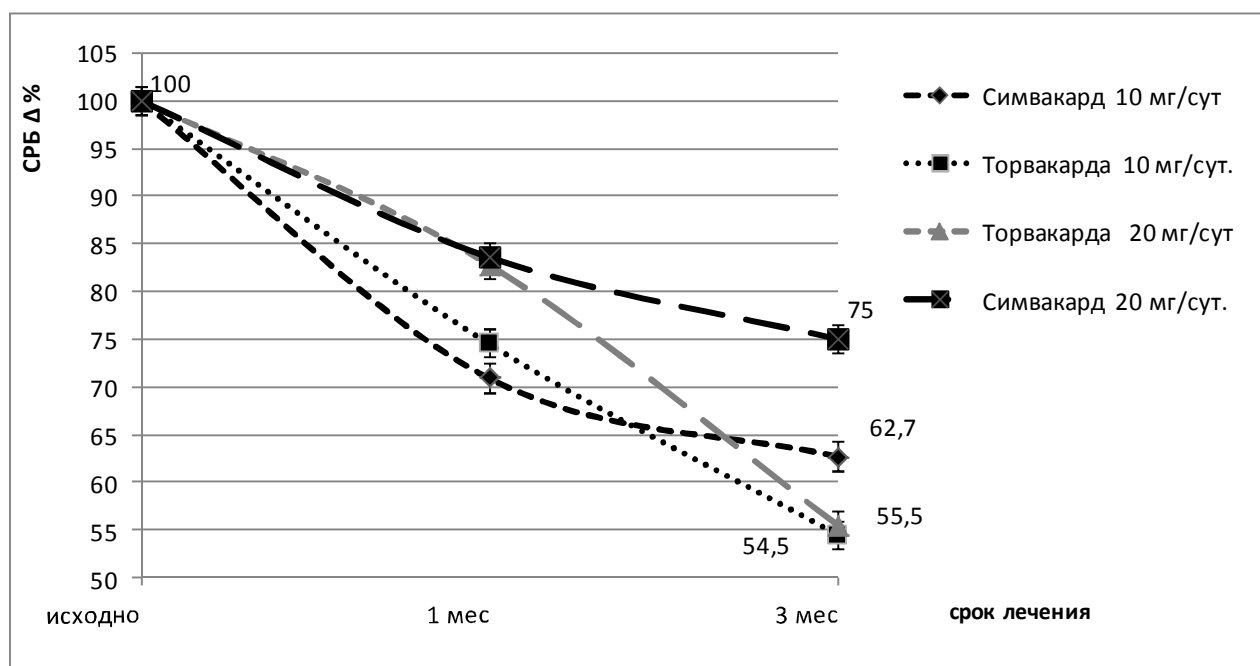


Рис. 1. Изменение уровня СРБ у больных ИБС на фоне приема Торвакарда либо Симвакарда в течение 3 месяцев лечения.

Уже через 4 недели приема Торвакарда в суточной дозе 10 мг/сут у пациентов первой группы с уровнем ХС ниже 6,5 ммоль/л выявлено снижение уровня МДА на 11,6%, а к 12 неделям терапии это значение уменьшилось до 16,8%. Во второй подгруппе, где пациенты принимали Торвакард (20 мг/сут), а исходный уровень ХС находился в пределах 6,5-8,0 ммоль/л, МДА уменьшился на 13,6% к концу 1 мес лечения и на 16% к концу 3 мес. терапии.

Такая же положительная динамика наблюдалась и у пациентов, принимавших Симвакард (10 мг/сут), при этом уровень МДА снизился на 18,5% через 4 недели терапии и на 28,7% через 12 недель лечения. При приеме Симвакарда 20 мг/сут. показатели МДА уменьшились на 27,0% и 31,6% к концу 1 мес. и 3 мес. лечения, соответственно.

Holvoet P. с соавторами считают, что основным предиктором дестабилизации атеросклеротической бляшки служит повышение уровня МДА в крови [14; 15]. В нашем исследовании у больных во всех группах отмечено достоверное снижение уровня МДА и АГП: этот эффект является дозозависимым, что косвенно подтверждает стабилизацию течения атеросклеротического процесса и свидетельствует о влиянии статинов не только на содержание в крови атерогенных форм ЛП, но и на их окислительное модифицирование.

С-реактивный белок (СРБ) служит интегральным параметром, отражающим воспалительный процесс в организме и прежде всего в сосудистом русле [20]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между СРБ и развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений у

больных как с высоким риском осложнений атеросклероза, так и с документированной ИБС [26, 28]. В популяции больных с ОКС и стабильной стенокардией применение аторвастатина в высоких дозах 80 мг/сут сопровождалось значительным снижением СРБ (на 36-50%) [13, 20, 21], что в целом согласуется с нашими данными.

Уже через 4 недели приема Торвакарда в дозе 10 мг/сут уровень СРБ уменьшился на 25,5%, а к концу 12 недель терапии на 45,5% от исходных значений. У пациентов, принимавших Торвакард по 20 мг/сут, показатели СРБ уменьшились на 17,2% и на 44,5% к концу 1 мес. и 3 мес. лечения, соответственно. В группе пациентов, принимающих Симвакард 10 мг/сут, этот показатель уменьшился на 29,1% и на 37,3% через 4 недели и 12 недель, соответственно. При приеме 20 мг/сут Симвакарда показатели СРБ снизились на 16,4% и 25% к концу 1 мес. и 3 мес. лечения (табл. 3, рис.1).

По мнению исследователей, этот плейотропный эффект аторвастатина вносит существенный вклад в улучшение прогноза у тяжелых больных с ИБС. В исследовании «ФАРВАТЕР» было получено недостоверное снижение уровня СРБ у больных, принимавших аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут. на 15-20% [9]. Вполне вероятно, что влияние аторвастатина на величину СРБ зависит от клинического состояния пациента (ОКС или стабильная ИБС), а также от используемой дозировки этого статина.

Результаты проведенного исследования показали, что за 12 недель терапии дженерическими статинами можно улучшить отдельные функциональные параметры сосудистой стенки: уменьшить показатели САVI, индекс аугментации AI, улучшить показатели, отражающие сократительную функцию левого желудочка (PER), хотя эти изменения были более выражены у препаратов группы аторвастатина. Кроме того, еще раз были доказаны плейотропные свойства статинов, в частности противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Таким образом, более широкое применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы позволит существенно улучшить качество лечения больных с атеросклерозом.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Применение аторвастатина (Торвакарда 10 мг/сут и 20 мг/сут) в составе комплексной терапии у больных ИБС в сочетании с гиперхолестеринемией приводит к улучшению эластических свойств стенки артерий. Данный эффект симвастатина (Симвакард 10 мг/сут; 20 мг/сут) выражен в меньшей степени.

2. 12-недельная терапия как Торвакардом, так и Симвакардом сопровождается уменьшением

промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов без дозозависимого эффекта.

3. Применение препаратов группы аторвастатина и симвастатина сопровождалось выраженным противовоспалительным эффектом, проявляющимся значительным снижением уровня С-реактивного белка у пациентов, страдающих ИБС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аронов Д.М.* Профилактика и лечение атеросклероза. – М. : Триада-Х, 2000. – 412 с.
2. *Аронов Д.М.* Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // *Consilium medicum.* – 2001. – Т. 1, № 10. – С. 456-465.
3. *Ахмеджанов Н.М.* Гиполипидемическая терапия больных ИБС // *Лечащий врач.* – 2002. – № 7-8. – С. 16-19.
4. *Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В.* Статины в современной кардиологической практике. – М. : ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова», 2007. – 64 с.
5. *Костина Н.Л., Михин В.П., Чернятина М.А., Громнацкий Н.И.* Состояние жесткости магистральных артерий у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне комплексной терапии омакором // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2011. – № 4. – С. 114-119.
6. *Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология.* – 2000. – Том. 40, № 7. – С. 48-61.
7. *Милягина И.В.* Оценка баланса артериального давления и эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. – Смоленск : Смоленская государственная медицинская академия, 2008. – 142 с.
8. *Рагино Ю.И., Душкин М.И.* Резистентность к окислению гепаринрезистентных В-липопротеидов сывротки крови при ишемической болезни сердца // *Клин. лаб. диагностика.* – 1998. – № 11. – С. 3-5.
9. *Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И., Рожкова Т.А., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Масенко В.П., Кухарчук В.В.* Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Часть 1. Влияние аторвастатина 10-20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией // *Кардиология.* – 2006. – Т. 46, № 9. – С. 4-10.
10. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum.* – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 572-575.
11. *Шевченко О.П., Шевченко А.О.* Статины-ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. – М. : Рефарм, 2003. – 112 с.

12. *Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M., Safar M.E.* Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, N 5. – P. 1111-1117.
13. *Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R., Joyal S.V., Hill K.A., Pfeffer M.A., Skene A.M.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 15 – P. 1495-1504.
14. *Holvoet P., Collen D., Van de Werf F.* Malondialdehyde-modified LDL as a marker of acute coronary syndromes // *J.A.M.A.* – 1999. – Vol. 281, N 18. – P. 1721-1721.
15. *Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S., Van de Werf F., Collen D.* Oxidized LDL and malondialdehyde LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, N 15. – P. 1487-1494.
16. *Karter Y., Curgunlu A., Ertürk N., Vehid S., Mihmanli I., Ayan F.* Effects of low and high doses of atorvastatin on arterial compliance // *Jpn Heart J.* – 2003. – Vol. 44, N 6. – P. 953-961.
17. *Kastelein J.J., de Groot E., Sankatsing R.* Atherosclerosis measured by B-mode ultrasonography: effect of statin therapy on disease progression // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116, Suppl 6A. – P. 31S-36S.
18. *Kastelein J.J., Wiegman A., de Groot E.* Surrogate markers of atherosclerosis: impact of statins // *Atheroscler Suppl.* – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 31-36.
19. *Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F.* Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 14. – P. 9337-9345.
20. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., Crowe T., Howard G., Cooper C.J., Brodie B., Grines C.L., DeMaria A.N.; REVERSAL Investigators.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, N 9. – P. 1071-1080.
21. *Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D., Zeiher A., Chaitman B.R., Leslie S., Stern T.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, N 13. – P. 1711-1718.
22. *Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L.* Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320, N 14. – P. 915-924.
23. *Steinberg D.* Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, N. 4 – P. 1062-1071.
24. *Steinberg D.* Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis // *Nutrition and Biotechnology in Heart Disease and Cancer / Longenecker J.B. et al. eds.* – N.Y. : Plenum Press, 1995. – P. 39-48.
25. *Sussekov A., Kulev B.D., Zubareva M.Y., Balakhonova T.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Rogoza A.N., Kukharchuk V.V.* Effect of simvastatin 20 and 80 mg/day on vascular function and structure in CHD patients with familial hypercholesterolaemia. Final results of the ESCAPE study // *Circulation Supplement*. – 2006. – Vol. 114, N 18. – P. 318.
26. *Ridker P.M.* Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation* – 2003. – Vol. 107, N 3. – P. 363-369.
27. *Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E.* Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, N 3. – P. 230-235.
28. *Ross R.* Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 115-126.