

Применение гемфиброзила при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Изменения маркеров воспаления

Н.А. ВАУЛИН, Е.В. ПОКРОВСКАЯ, А.Д. ДЕЕВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Early Use of Gemfibrozil in Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Changes of Markers of Inflammation and von Willebrand Factor

N.A. VAULIN, E.V. POKROVSKAYA, A.D. DEEV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine; ul. Malaya Pirogovskaya 1a, 119828 Moscow, Russia

Цель. Установить, способен ли представитель группы фибратов агонист активируемых пролифератором пероксисом рецепторов альфа гемфиброзил быстро проявить свои потенциальные липидомодулирующие и противовоспалительные свойства у больных острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (ОКС БП ST). **Материал.** Получающие стандартное неинвазивное лечение больные ОКС БП ST ($n=44$) в первые 24 ч после начала болевого приступа рандомизированы к приему гемфиброзила ($n=22$, 600 мг 2 раза в сутки в течение 90 сут) или только к стандартному лечению ($n=22$). **Методы.** Уровни липидов, С-реактивного белка (С-РБ, метод высокой чувствительности), растворимого лиганда к CD40 (sCD40L) и активность фактора Виллебранда (ФВ) определены в исходном состоянии и на 4 (только ФВ), 7, 14, 30 и 90-е (кроме CD40L) сутки. **Результаты.** В группе гемфиброзила отмечено достоверное снижение уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и триглицеридов (на 30-е сутки соответственно на 10,4 и 23%). В обеих группах произошло практически одинаково выраженное острое снижение ХС липопротеинов высокой плотности (на 7-е и 14-е сутки). К 30-м суткам в обеих группах отмечено достоверное повышение уровня sCD40L и снижение уровня С-РБ. Активность ФВ быстро (уже на 4-е сутки) достоверно увеличилась в обеих группах, но затем осталась повышенной (на 7-е и 14-е сутки) только в группе гемфиброзила. **Заключение.** Применение гемфиброзила, начатое в первые 24 ч ОКС БП ST, оказало гипотриглицеридемическое и слабое гипохолестеринемическое действие, но не сопровождалось положительными изменениями изучавшихся маркеров воспаления и активности ФВ, отличными от наблюдавшихся в контрольной группе.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; фибраты; гемфиброзил; воспаление, маркеры; С-реактивный белок.

It is not known whether PPAR-alpha agonist gemfibrozil is able to exert rapidly its lipid modulating, potential antiinflammatory and antithrombotic effects in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI), as some other lipid lowering drugs e.g. statins do. **Methods.** We randomized 44 patients with NSTEMI to open gemfibrozil ($n=22$, 600 mg b.i.d for 90 days) or no gemfibrozil (controls, $n=22$) within 24 hours after pain onset. Semiquantitative C-reactive protein (CRP) latex test was used at baseline for exclusion of patients with overt inflammation. All patients received dalteparin or enoxaparin for ≥ 48 hours and oral aspirin (125 mg/day) and were treated noninvasively. Lipids, high sensitive CRP, soluble CD40 ligand (CD40L) and von Willebrand factor (vWF) activity were assessed on days 1 (baseline), 4, 7, 14, 30 and (except CD40L) 90. **Results.** Gemfibrozil use was associated with significant lowering of triglycerides by day 30, however it did not prevent acute significant decline of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), which was similar in both groups. CD40L level significantly increased while CRP levels decreased by day 30 in both groups. Moreover, selection of a subgroup with baseline HDL-C ≤ 1.0 mmol/l did not reveal any difference in changes of CRP or CD40L between gemfibrozil treated and control patients. vWF activity did not change in controls and significantly increased in gemfibrozil group by days 7, 14, but from lower baseline level. **Conclusion.** In patients with NSTEMI early administration of gemfibrozil was not associated with positive changes of CRP and CD40L levels or vWF activity compared with control group.

Key words: acute coronary syndrome; fibrates; gemfibrozil; inflammation, markers; C-reactive protein; CD40 ligand.

Одним из возможных путей быстрой стабилизации атеросклеротической бляшки при обострении коронарной болезни сердца (КБС) считается применение вмешательств, направленных на подавление процессов воспаления [1]. Однако существующие активные специфические противовоспалительные средства или оказались неэффективными (стероидные гормоны), или признаны бесперспективными из-за способности повышать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ингибиторы циклооксигеназы-2) [2, 3].

Противовоспалительными свойствами обладают ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [4]. Некоторые крупные клинические исследования этих средств

при обострении КБС дали обнадеживающие результаты. Так, в испытании эффективности atorvastatina в первые 24–96 ч после развития острого коронарного синдрома (ОКС) MIRACL получено погранично достоверное различие с контрольной группой для комбинированной клинической конечной точки [5]. Длительное, начатое в период ОКС применение atorvastatina в дозе 80 мг в испытании PROVE IT сопровождалось достоверным уменьшением числа конечных точек [6]. Правда, стоимость такого лечения делает малореальным широкое использование высокой дозы atorvastatina. В то же время в исследовании AtoZ с применением симвастатина в возрастающей дозе с первых дней развития ОКС число первичных конечных точек в группе ранней терапии не отличалось от такового в контрольной группе, больные которой начинали получать симвастатин через 4 мес после

начала ОКС [7], причем зарегистрированные в исследовании AtoZ случаи миопатии заставили отказаться от дальнейшего использования высокой дозы симвастина.

Противовоспалительные свойства статинов в определенной степени обусловлены влиянием на ядерные рецепторы PPAR α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом) [8]. Известно, что на эти же рецепторы действуют представители группы фибратов [9]. Один из этих препаратов (гемфиброзил) оказался высокоэффективным во вторичной профилактике КБС (у мужчин с низким уровнем холестерина — ХС — липопротеинов высокой плотности — ЛВП) [10].

Учитывая сказанное выше, мы сочли целесообразным применить гемфиброзил у больных с ОКС и изучить его действие на некоторые маркеры воспаления.

Материал и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование включались мужчины и женщины в постменопаузе длительностью не менее 1 года (не получающие гормональной заместительной терапии) с ОКС без стойких подъемов сегмента ST (БП ST) на ЭКГ. Условия включения в исследование были следующими: 1) типичная ангинозная боль продолжительностью не менее 10 мин; 2) новые изменения на ЭКГ в виде горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм в двух и более смежных отведениях на ЭКГ или положительный тест на сердечный тропонин Т (сТnТ).

Включение больных (рандомизация) в исследование осуществлялось не позже чем через 24 ч после начала болевого приступа, явившегося причиной госпитализации.

Не включались в исследование больные с явным крупноочаговым инфарктом миокарда в предшествующие 3 мес, получавшие гиполипидемические препараты в предшествующие 3 мес или пациенты с высокой гиперлипидемией: уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) > 4,9 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) > 4,5 ммоль/л; с активными воспалительными и инфекционными заболеваниями, систематически принимающие противовоспалительные препараты (исключая аспирин для вторичной профилактики); с другими серьезными сопутствующими заболеваниями, способными повлиять на изучаемые клинические и лабораторные показатели, в том числе с активным заболеванием печени с лабораторным подтверждением и желчнокаменной болезнью в анамнезе.

После получения скрининговых данных об уровне ТГ и ХС ЛНП (на экспресс-анализаторе Рефлотрон, фирма «Roche»), результатов биохимических анализов принималось окончательное решение о включении больного в исследование и осуществлялась рандомизация (простая, метод конвертов) в одну из 2 групп — получающих или не получающих дополнительно к проводимому лечению гемфиброзил в дозе 1200 мг/сут, разделенной на 2 приема: утром и вечером за 30 мин до еды в течение 90 дней. Первая доза принималась обязательно в пределах 24 ч после индуксного ангинозного приступа.

Для исключения из исследования больных с бессимптомным воспалением (за критерий принят уровень С-реактивного белка — С-РБ — выше 24 мг/л) перед рандомизацией проводился полуколичественный латексный экспресс-тест на содержание С-РБ в сыворотке крови (набор CRPslide, фирма «Bioscop»).

Контрольные осмотры и взятия крови повторяли на 7, 14, 30, 60, 90-й дни (CD40 на 90-й день не определяли). Образцы проб крови до анализа находились в морозильной камере при -70°C . После окончания исследования в замороженных образцах плазмы крови одновременно измеряли концентрацию С-РБ высокочувствительным нефелометрическим методом (фирма «Dade Behring», Германия, чувствительность от 0,175 мг/л). Определение содержания растворимого лиганда CD40 (sCD40L) проводили с помощью ELISA (фирма «Bender Medsystems», чувствительность от 0,063 нг/л). Уровень фактора Виллебранда определяли методом ELISA. Липиды крови, за исключением ХС ЛНП, определяли в сыворотке крови колориметрическим методом, ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Сотрудники, выполнявшие лабораторные анализы, не знали, к какой группе рандомизации относились исследуемые пробы крови.

Пациентам предписывалось соблюдение диеты в соответствии с принципами, изложенными в Рекомендации по профилактике КБС Европейского кардиологического общества [11].

Сопутствующая терапия была стандартной для ОКС: аспирин, гепарины (70% больных получали дальтепарин, 30% — нефракционированный гепарин), β -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция по показаниям. Не применялись любые гиполипидемические средства, противовоспалительные препараты, непрямые антикоагулянты.

Результаты исследования

Схема хода работы представлена на рис. 1.

Наиболее частые причины, по которым в ходе скрининга происходил «отсев» пациентов: вторичный характер обострения КБС — 45%; отсутствие критериев ОКС БП ST в соответствии с протоколом — 30%; желчнокаменная болезнь в анамнезе — 12%. Остальные больные (менее 13%) не были включены в исследование из-за отказа от участия в нем по техническим причинам (в том числе иногородние), в связи с высоким уровнем С-РБ и липидов и т.д.

Всего были рандомизированы 44 больных — 22 в группу вмешательства и 22 в группу контроля. В процессе исследования прекратили участие в нем 1 больной из группы гемфиброзила (из-за побочного эффекта в виде диареи) и 1 больной из группы контроля (отказался от дальнейшего наблюдения на 3-й день после рандомизации). Сравнительная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Изменения липидов. В группе гемфиброзила наблюдались умеренное снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП (начиная с 7—14-го дня), выраженное снижение уровней ТГ (на 30—90-й день) и умеренное снижение уровня ХС ЛВП в первые дни лечения. В дальнейшем уровень ХС ЛВП не отличался от исходного. В группе контроля на 7—14-е сутки были отме-



Рис. 1. Схема проведения работы.

чены существенное повышение уровня ТГ и снижение содержания ХС ЛВП. К 30–90-м суткам ни один липидный показатель в группе контроля не отличался от исходного (табл. 2; рис. 2).

Изменения маркеров воспаления. Применение гемфиброзила существенно не повлияло на изучаемые нами маркеры воспаления (С-РБ, определенный с помощью высокочувствительного теста, и содержание sCD40L). В связи с неправильным распределением С-РБ проведено логарифмирование данных и после проверки соответствия нормальному распределению — анализ методами параметрической статистики (табл. 3). Как видно, в обеих группах прослеживалась тенденция к снижению уровня этого маркера, однако в группе контроля снижение С-РБ было достоверным только на 30-й день, в то время как в группе вмешательства оно оказалось достоверным и на 90-е сутки после рандомизации.

Таблица 1. Исходная характеристика

Исходный показатель	Контроль (n=21)	Гемфиброзил (n=21)	p
Возраст, годы	65,94±11,18	65,50±10,44	0,902
Мужчины, n ⁺	10 (52,6%)	9 (47,3%)	1,0
Масса тела, кг	69,88±11,37	77,80±15,73	0,093
Рост, см	167,24±8,18	164,6±20,9	0,629
Курение, n ⁺	7 (35%)	4 (19%)	0,639
Длительность обострения, сут [*]	1 (1–5)	1 (1–8)	0,54
МВ КФК, Ед/л	25,19±32,84	22,98±26,22	0,848
АЛТ, Ед/л	33,33±16,88	27,19±18,0	0,335
АСТ, Ед/л	67,53±77,98	46,81±35,69	0,41
С-РБ, мг/л [*]	3,86 (1,73–8,69)	4,74 (2,21–12,5)	0,66
sCD40L, нг/мл [*]	0,80 (0,46–1,15)	0,46 (0,3–1,16)	0,29
Фактор Виллебранда, %	162,4±30,6	145,4±30,7	0,084
ХС ЛВП, ммоль/л	1,03±0,28	1,04±0,27	0,868
Общий ХС, ммоль/л	5,7±1,01	5,9±1,35	0,594
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11±0,92	4,32±1,25	0,565
ТГ, ммоль/л	1,40±0,63	1,37±0,76	0,894

Примечание. Приведены средние величины±стандартное отклонение, если не указано иначе. * — для величин с неправильным распределением применяли тест Манна—Уитни; медианы, в скобках — 25–75-й перцентиль; + — тест χ^2 с коррекцией по Yates; sCD40L — растворимый лиганд к CD40; МВ КФК — фракция МВ креатинфосфокиназы.



Рис. 2. Изменения ХС ЛВП в % по отношению к исходному уровню.

В обеих группах с 7-го дня содержание sCD40L существенно и высокостатистически превышало исходное значение (табл. 4). При этом статистически значимых различий между группами не наблюдалось.

Изменения фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда в группе контроля достоверно повысился к концу 1-й недели ОКС, но в дальнейшем происходило его снижение (значимое отличие от исходного уровня исчезало уже на 7-е сутки). В группе гемфиброзила отмечалось более выраженное повышение этого показателя. Уровень его был достоверно выше по сравнению как с исходным, так и с показателем в группе сравнения с 4-го по 14-й день терапии. В последующем разница с контролем и исходным значением исчезла. На рис. 3 значения показателей представлены в виде отношения к исходному уровню (в «абсолютных» процентах, поскольку единицей измерения показателя в данном случае были проценты).

Переносимость и безопасность препарата. Применение гемфиброзила с первых дней госпитализации

Таблица 2. Изменения уровня липидов (в % к уровню на момент рандомизации)

Группа больных	Показатель	7-е сутки	14-е сутки	30-е сутки	90-е сутки
Контроль (n= 21/21/17/14)	Общий ХС	2,38±13,89	3,28±13,92	-1,35±12,40	0,73±18,16
	<i>p</i>	0,703	0,517	0,424	0,940
	ХС ЛНП	2,06±21,04	5,70±20,05	0,58±18,05	0,66±23,43
	<i>p</i>	0,896	0,503	0,66	0,78
	ТГ	35,35±40,26	21,27±33,83	-2,01±49,12	6,91±61,14
	<i>p</i>	0,0042	0,013	0,245	0,796
Гемфиброзил (n=21/21/20/18)	ХС ЛВП	-9,58±13,41	-9,83±16,71	2,08±23,19	6,00±19,83
	<i>p</i>	0,004	0,023	0,84	0,26
	Общий ХС	-7,21±11,87	-8,22±11,83	-10,39±11,71	-6,61±13,36
	<i>p</i>	0,009	0,003	0,0016	0,033
	ХС ЛНП	-5,40±17,01	-5,69±17,45	-9,85±15,61	-6,04±19,63
	<i>p</i>	0,081	0,045	0,013	0,10
	ТГ	12,06±55,36	-4,95±49,91	-22,73±38,12	-11,87±55,18
	<i>p</i>	0,540	0,092	0,0053	0,037
	ХС ЛВП	-9,85±17,60	-4,50±17,04	8,37±25,64	12,07±26,71
	<i>p</i>	0,010	0,123	0,367	0,155

Примечание. Приведены средние величины±стандартное отклонение.

Таблица 3. Уровни С-РБ (данные после логарифмирования)

Натуральные логарифмы, мг/л	Среднее±стандартное отклонение	<i>p</i> (относительно исходного уровня)
Контроль		
Исходный уровень	1,45±1,50	
7-й день	1,08±1,01	0,359
14-й день	1,02±1,70	0,486
30-й день	0,17±0,91	0,024
90-й день	0,51±1,46	0,082
Гемфиброзил		
Исходный уровень	1,72±0,91	
7-й день	1,12±1,41	0,146
14-й день	1,44±1,46	0,673
30-й день	0,38±0,87	0,001
90-й день	0,54±1,10	0,001

Примечание. Достоверных различий между группами не было выявлено во всех контрольных точках.

Таблица 4. Изменения уровней sCD40L (в нг/мл)

Группа больных	Среднее±стандартное отклонение	<i>p</i> *
Контроль (n=21/21/17)		
Исходный уровень	0,85±0,45	
7-й день	1,59±0,844	0,0008
14-й день	1,42±1,05	0,0058
30-й день	1,44±0,66	0,0106
Гемфиброзил (n=21/21/20)		
Исходный уровень	0,74±0,58	
7-й день	1,80±1,20	0,0001
14-й день	1,40±0,69	0,0027
30-й день	1,68±1,15	0,0001

Примечание. * — *p* приведено для различий по сравнению с исходным уровнем; между группами значимых различий не было выявлено.

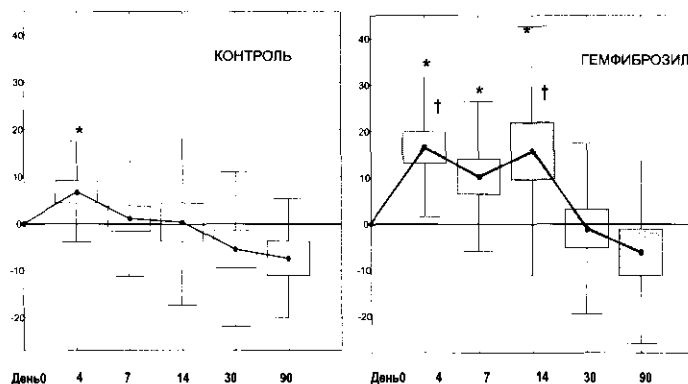


Рис. 3. Изменение фактора Виллебранда относительно исходного уровня.

† — $p < 0,05$ между группами; * — $p < 0,05$ к исходному.

Таблица 5. Безопасность гемфиброзила (число больных с неблагоприятными событиями)

Неблагоприятное событие	Контроль Гемфиброзил	
	число больных	
Повышение КФК > 10 норм	0	0
Повышение > 2 норм:		
АЛТ	4	1
АСТ	0	0
Отмена препарата в связи с побочными эффектами	0	1 (из-за диареи)

Таблица 6. Клинические исходы заболевания за 1 год наблюдения (число больных)

Исход заболевания	Контроль Гемфиброзил	
	число больных	
Сердечно-сосудистая смерть	1	1
Нефатальный острый инфаркт миокарда	1	1
Повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии	0	3

больных с ОКС ни в одном случае не сопровождалось повышением КФК выше 10 норм или стойким повышением печеночных трансаминаз выше 3 норм. Повышение АЛТ более 2 норм было зарегистрировано в 4 случаях в группе контроля и только в 1 случае однократно в группе гемфиброзила (препарат не отменяли) (табл. 5). У 1 пациентки, получавшей гемфиброзил, на 3-й день наблюдения возникла диарея, в связи с чем потребовалась отмена препарата.

Учитывая небольшое число пациентов, статистический анализ клинических исходов не проводили. В табл. 6 приведены клинические исходы за 1 год наблюдения.

Обсуждение

Открытое сравнительное рандомизированное исследование было проведено с целью изучения действия раннего (в первые 24 ч) применения гемфиброзила при ОКС БП ST на липиды и маркеры воспаления. Гемфиброзил был выбран как наиболее изученный препарат группы фибратов с хорошей доказательной базой положительного действия на клинические исходы при КБС.

Особенностью контрольной группы в настоящем исследовании оказалось отсутствие часто наблюдаемого снижения уровней общего ХС и ХС ЛНП (см. табл. 2). Применение гемфиброзила сопровождалось очень небольшим (на 5,4%), но достоверным по отношению к исходному уровню снижением содержа-

ния ХС ЛНП уже на 7-е сутки. Максимальное снижение уровня ХС ЛНП, достигнутое к 30-м суткам (10,4%), не позволяет считать гемфиброзил приемлемой заменой изучавшихся при ОКС БП ST статинов, тем более что к 90-м суткам выраженность снижения ХС ЛНП уменьшилась (до 6,6%).

Достоверное и выраженное (до 23%) снижение уровня ТГ на фоне применения гемфиброзила соответствовало известному профилю действия препарата. Однако оно проявилось довольно поздно (к 30-м суткам) и также оказалось непостоянным (см. табл. 2).

При рассмотрении липидных эффектов на фоне приема гемфиброзила можно предположить, что, несмотря на слабое влияние на уровень ХС ЛНП, достаточно позднее снижение уровня ТГ, отсутствие предотвращения острого (7 сут) снижения и последующее небольшое и недостоверное повышение уровня ХС ЛВП, гемфиброзил все же оказал какое-то благоприятное действие на липиды крови к концу 2 нед применения. Дело в том, что в это время в группе вмешательства отмечалось некоторое «торможение» таких характерных для ОКС и проявившихся в группе контроля липидных изменений, как снижение уровня ХС ЛВП на 14-е сутки (см. рис. 2) и особенно повышение уровня ТГ.

Таким образом, в нашей работе были обнаружены некоторые признаки положительного влияния гемфиброзила на липиды крови. В сочетании с хорошей изученностью препарата, доказанной эффективностью

во вторичной профилактике и безопасностью это позволяет рекомендовать использование гемфиброзила при ОКС БП СТ при необходимости снизить уровень ТГ. Кроме того, гемфиброзил все же может быть применен и как гиполипемическое средство при невозможности по каким-то причинам использовать препарат группы статинов. Данные настоящего исследования могут служить также аргументом в пользу достаточно раннего по отношению к началу обострения КБС применения гемфиброзила (во всяком случае еще до выписки больного из стационара).

На динамике маркеров воспаления применение гемфиброзила существенно не сказалось. Достоверное снижение уровня С-РБ и повышение содержания CD40L на 30–90-й дни, имевшие место в обеих группах, вероятнее всего, объясняются естественным течением заболевания.

CD40L — протеин, который экспрессируется на многих клетках, включая Т- и В-клетки, макрофаги, активированные тромбоциты [12]. Он обнаруживается также в плазме крови в растворимом виде (sCD40L). Связывание CD40L с его рецептором (CD40) приводит к запуску воспалительных реакций. Имеются сообщения о том, что уровни CD40L повышены при гиперлипемии и ОКС. При последних повышенный уровень sCD40L связан с худшим прогнозом [13]. Установлено, что некоторые, применяемые при ОКС вмешательства, например статины и клопидогрель, способны снижать уровень CD40L [12]. Очевидно, гемфиброзил такой способностью не обладает.

Некоторая тенденция к более выраженному снижению содержания С-РБ в группе вмешательства к

90-му дню не позволяет исключить, что для проявления действия на этот показатель требуется длительный прием гемфиброзила.

Повышение фактора Виллебранда, который отражает прокоагулянтную активность тромбоцитов и эндотелия и является одним из маркеров риска повторных коронарных событий, характерно для естественного течения ОКС [14]. Применение гемфиброзила это повышение не предотвратило.

Заключение

Применение гемфиброзила с первых суток ОКС БП СТ сопровождалось довольно быстрым, но слабо выраженным (на 7–10%) снижением уровня ХС ЛНП и несколько позже наступившим существенным (на 23%) снижением уровня ТГ. По данным проведенного небольшого исследования, применение гемфиброзила в ранние сроки ОКС БП СТ было безопасным. Таким образом, гемфиброзил, очевидно, может использоваться при обострении КБС как преимущественно гипотриглицеридемическое средство.

Отсутствие явного положительного влияния на показатели воспаления (по крайней мере в ближайшие 3 мес после развития ОКС) в сочетании с существенно меньшим в сравнении со статинами действием на ХС ЛНП делает сомнительной целесообразность применения гемфиброзила при ОКС БП СТ вне ограниченного круга специфических показаний (необходимость снижения уровня ТГ) и клинических ситуаций (невозможность использования статина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
2. Azar R.R., Rinfret S., Theroux P. et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000;21:2026–2032.
3. Грацианский Н.А. Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы 2? *Consilium Medicum* 2004;12:918–925. www.athero.ru/rofecox-debacle.htm
4. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. *Кардиология* 2001;12:14–26.
5. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. for the 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;285:1711–1718.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
7. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. for the A to Z 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;292:1307–1316.
8. Martin G., Duez H., Blanquart C. et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 2001;107:1423–1432.
9. Staels B., Dallongeville J., Auwerx J. et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088–2093.
10. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D.C. et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
11. Wood D.A., De Backer G., Faergeman O. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
12. Vishnevsky D., Kiyani V.A., Gandhi P.J. CD40 ligand: A novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:1500–1508.
13. Heeshen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. for the CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111.
14. Montalescot G., Philippe F., Ankri A. et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998;98:294–299.

Поступила 20.09.05