

УДК 616-085+615.276.3:616-05.4-002

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.1421>

Антизапальний ефект аторвастатину в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

М.І. Лутай, О.М. Ломаковський

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити вплив аторвастатину на медіатори системного запалення порівняно з його ліпідознижувальним ефектом у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали і методи. Обстежено 54 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас) до та після лікування аторвастатином протягом 2 місяців у дозі 20 мг на добу. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, без дисліпідемії та ознак системного запалення. Імунологічні та біохімічні показники досліджували в периферійній крові, взятій натще.

Результати. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу за 2 місяці лікування зменшує системне запалення та дисліпідемію в пацієнтів зі стабільною ІХС. При помірному зниженні рівня холестерину (менше ніж 1,85 ммоль/л) порівняно з його значним зниженням (більше ніж 1,85 ммоль/л) різниця рівнів медіаторів системного запалення в супернатанті мононуклеарів крові становила: ФНП- α – -60 ($p < 0,05$) та -18 %, ІЛ-6 – -48 та $+38$ %, ІЛ-8 – -36 ($p < 0,05$) та $+4$ %, ІЛ-10 – -88 ($p < 0,05$) та -65 %, С-РБ у сироватці крові – -26 та $+5$ %. При помірно та значно підвищеному початковому рівні прозапальних факторів їх різниця під впливом аторвастатину становила відповідно: ФНП- α – -9 та -74 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 – -18 та $+6$ %, ІЛ-8 $+5$ та -12 % ($p < 0,05$), ІЛ-10 – $+10$ та -88 % ($p < 0,05$), С-РБ – $+46$ ($p < 0,05$) та -41 % ($p < 0,05$).

Висновки. Прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу впродовж 2 місяців зменшував системне запалення у хворих на стабільну ІХС. Вплив аторвастатину на фактори імунного запалення (С-РБ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8) прямо залежав від вихідного рівня фактора. Чим більше порушений рівень показника відносно контролю, тим більш вираженим був ефект аторвастатину ($R=0,32-0,77$; $p=0,04-0,00001$). Лікування аторвастатином асоціювалося зі зниженням підвищеного рівня протизапального ІЛ-10, але не впливало на його нормальний рівень у крові. Протизапальний ефект аторвастатину не був пов'язаний зі ступенем зниження загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів крові.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, системне запалення, дисліпідемія, статини.

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) залишаються основною причиною захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Існують переконливі докази того, що високі концентрації в крові холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) сприяють виникненню і прогресуванню атеросклерозу. Зниження

рівня цього ліпопротеїну, навпаки, зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [2]. Незважаючи на рутинне використання ліпідознижувальної терапії, пацієнти з АССЗ мають значний ризик повторних серцево-судинних подій. Так, у 30 % людей протягом десятиліття виникає серйозна несприятлива серцево-судинна подія [3]. Крім

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України»
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2025 року

© М.І. Лутай, О.М. Ломаковський, 2025

Lomakovsky Oleksandr Mykolayovych, PhD, Senior Researcher of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine
ORCID ID: 0000-0002-2490-2733
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Received on 04.06.2025

традиційних факторів ризику, в нинішній час рушійною силою прогресування атеросклеротичного захворювання та дестабілізації атеросклеротичних бляшок визнано системне низькоінтенсивне запалення. Системне запалення низького ступеня може частково пояснювати невирішений залишковий ризик атеротромботичних подій у хворих з АССЗ [4]. Цілеспрямоване протизапальне фармакологічне лікування знижує частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда або хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) [5]. Хворі, які приймали ліпідознижувальну терапію, мали нижчі рівні С-реактивного білка (С-РБ), що відповідає продемонстрованим ефектам цієї терапії у зниженні запалення [6].

Дослідження показали, що статини ефективні щодо профілактики серцево-судинних подій не лише завдяки ліпідознижувальному ефекту, а й також завдяки їхнім протизапальним властивостям [7]. Дослідження з візуалізацією продемонстрували, що статини зменшують запалення в атеросклеротичних бляшках, що виражається у зменшенні некротичного ядра та об'єму бляшки, незалежно від змін рівнів ХС ЛПНЩ [8]. Водночас терапія аторвастатином не виявляла холестерин-незалежного впливу на запалення при атеросклеротичних ураженнях у мишей [9]. Показано також, що терапія статинами зменшує прогресування коронарного атеросклерозу у хворих на ІХС незалежно від вихідних рівнів С-РБ [10]. Встановлено зниження рівня С-РБ при лікуванні статинами, але не виявлено жодного впливу статинів на рівні інтерлейкіну(ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [11]. Розуміння перехресних взаємодій запалення, атерогенезу та ІХС вкрай необхідне для поліпшення прогнозування ризику, розроблення цільових протизапальних методів лікування та покращення клінічних результатів у пацієнтів з ІХС.

Мета роботи – оцінити вплив аторвастатину на медіатори системного запалення порівняно з його ліпідознижувальним ефектом у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні обстежено 54 хворих на ІХС (стабільна стенокардія напруження, II–IV функціональний клас), середній вік – 56 (49–62) років, до та після 2 місяців лікування аторвастатином (Аторис, КРКА) 20 мг на добу. Діагноз стабільної стенокардії напруження визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів за даними незмінних клінічних проявів типової стенокардії впродовж останніх двох місяців, позитивного

результату проби з дозованим фізичним навантаженням та ураження коронарних артерій за даними коронарографії.

Контрольну групу становили 30 пацієнтів, середній вік – 49 (45–53) років, з інтактними коронарними артеріями за даними коронарографії, відсутністю синдрому стенокардії, негативним результатом навантажувальних проб, без дисліпідемії й ознак системного запалення.

Середньоінтенсивну дозу аторвастатину 20 мг на добу використовували в дослідженні Ch. Wanner та співавторів [12], у дослідженні INSPIRATION-S [13]. Аторвастатин у дозі 10 мг на добу застосовували в дослідженнях ASCOT-LLA [14], CARDS [15]. Дозу аторвастатину 20 мг на добу вважали достатньою для зіставлення протизапального та ліпідознижувального ефектів.

Критеріями вилучення з дослідження були наявність запальних процесів, інфекційних, онкологічних та ревматичних захворювань, хронічної серцевої недостатності ІБ–ІІІ стадії, ниркової або печінкової недостатності, алергійних захворювань, хвороб крові, нещодавніх травм, операцій та інвазивних втручань.

Імунологічні показники досліджували в периферійній крові, взятій натще. Рівні високочутливого С-РБ (вч С-РБ) у сироватці крові, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у супернатанті мононуклеарних клітин (змішана культивування моноцитів та лімфоцитів) (с/н МН) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному фотоелектричному аналізаторі iEMS (LabSystems, Фінляндія).

Вміст ХС, тригліцеридів (ТГ) та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів; склад ліпопротеїнів – методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на апараті для електрофорезу з аналізатором виробництва Cormey (Польща). Вміст ХС ЛПНЩ та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за відповідними формулами.

Результати обробляли на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу Statistica. Порівняння груп за досліджуваними показниками проводили з використанням непараметричних методів статистики. Дані представлені як медіана (Me) та інтерквартильний інтервал (значення 25-го та 75-го процентиля). Різницю між групами оцінювали за рівнем значущості p . Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U -критерій Манна – Вітні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. При порівнянні двох пов'язаних між собою груп за кількісною ознакою використо-

Таблиця 1

Вплив аторвастатину на фактори імунного запалення при незначному та значному зниженні рівня загального холестерину крові у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (Me)

Показник	С-РБ, мг/л		ФНП-а, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Контроль	1,5		56		935		885		129		
Δ ХС < 1,85 ммоль/л	1	4,6	3,4 -26 %	215	85* -60 %	2200	1140 -48 %	3240	2080* -36 %	1320	155* -88 %
Δ ХС > 1,85 ммоль/л	2	3,9	4,1 +5 %	180	147 -18 %	3160	4345 +38 %	2680	2777 +4 %	290	100 -65 %
P_{1-2}		0,42		0,54		0,24		0,05		0,01	

* – різниця статистично значуща після лікування ($p < 0,05$). С-РБ – С-реактивний білок; ФНП-а – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін; ХС – холестерин.

ували критерій Вілкоксона для парних порівнянь. При оцінці якісних ознак у групах порівняння зіставляли відносні частоти (відсотки). Для аналізу зв'язку двох ознак використовували коефіцієнт кореляції Спірмена та точне значення p .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі ІХС, сприяючи запаленню [16]. Оцінка дії аторвастатину на фактори запалення в загальній групі виявила значуще зниження в с/н МН прозапальних ІЛ-8 з 2940 (1840–3420) до 2315 (1720–3250) пг/мл (на 21 %; $p=0,005$), ФНП-а – з 200 (98–460) до 92 (64–214) пг/мл (на 54 %; $p=0,046$), протизапального ІЛ-10 – з 741 (60–1350) до 152 (22–740) пг/мл (на 79 %; $p=0,001$). Незмінними залишилися рівні ІЛ-6 – 2717 (1400–4630) та 2900 (563–4908) пг/мл ($p=0,90$), С-РБ – 4,2 (2,7–7,0) та 4,0 (2,3–7,0) мг/л ($p=0,33$).

Зміни прозапального стану під впливом аторвастатину поєднувалися зі змінами в ліпідному спектрі крові. Так, при прийомі статину протягом 2 місяців рівень загального ХС крові зменшився з 6,6 (5,7–7,6) до 5,0 (4,5–5,5) ммоль/л (на 24 %; $p=0,0001$), рівень ТГ – з 2,2 (1,7–2,9) до 1,5 (1,2–2,1) ммоль/л (на 32 %; $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ – з 5,0 (4,3–5,9) до 3,5 (2,7–3,9) ммоль/л (на 30 %; $p=0,0001$), ХС ЛПДНЩ – з 0,42 (0,33–0,58) до 0,29 (0,22–0,40) ммоль/л (на 31 %; $p=0,0001$), коефіцієнт атерогенності (Ка) – з 5,2 (4,0–6,3) до 3,1 (2,2–4,6) ум. од. (на 40 %; $p=0,0001$). Зміни ХС ЛПВЩ були не значущими – з 1,1 (0,9–1,2) до 1,2 (1,0–1,4) ммоль/л (на 9 %; $p=0,22$). Отже, зміни в прозапальному імунному статусі під впливом аторвастатину поєднуються зі значущою нормалізацією ліпідного обміну.

Щоб дослідити, наскільки нормалізаційна дія статинів на рівень загального ХС крові впливає на показники імунного запалення, пацієнти були розподілені на підгрупи з незначною динамікою ХС у процесі лікування аторвастатином (менше ніж медіана 1,85 ммоль/л) ($n=27$) та зі значним зменшенням ХС крові при вживанні аторвастатину (більше ніж медіана 1,85 ммоль/л) ($n=27$). Динаміка загального ХС крові в першій підгрупі становила 0,95 (0,60–1,30) (14 %), а в другій – 2,50 (2,00–3,60) (34 %) ммоль/л.

Саме в пацієнтів з незначним зменшенням загального ХС крові при лікуванні аторвастатином, на відміну від пацієнтів зі значним його зниженням, спостерігалось значуще зменшення факторів імунного запалення (табл. 1). Так, рівень у с/н МН крові ФНП-а зменшився з 215 (102–380) до 85 (51–179) пг/мл ($p=0,006$), ІЛ-8 – з 3240 (1890–3420) до 2080 (1610–2680) пг/мл ($p=0,01$), ІЛ-10 – з 1320 (503–1528) до 155 (87–545) пг/мл ($p=0,002$). Кореляційний зв'язок між змінами атерогенних ліпідів крові та зміною факторів запалення під впливом аторвастатину показано в табл. 2.

Отже, зменшення прозапальних факторів під впливом аторвастатину не залежало від ступеня зменшення рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ крові.

Було оцінено зв'язок змін рівня тригліцеридів крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів крові (табл. 3).

Не виявлено зв'язку змін рівня ТГ крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів, що свідчить про слабкий вплив ТГ на фактори імунного запалення у хворих на стабільну ІХС.

За даними літератури, підвищений рівень циркуляції біомаркерів системного запалення, зокрема

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок змін рівня (Δ) загального ХС та ХС ЛПНЩ крові при лікуванні статинами зі змінами рівнів прозапальних факторів у хворих на стабільну ІХС (R Спірмена)

Показник	Δ С-РБ мг/л		Δ ФНП- α пг/мл		Δ ІЛ-6 пг/мл		Δ ІЛ-8 пг/мл		Δ ІЛ-10 пг/мл		Δ γ -ІФ пг/мл	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Δ ХС, ммоль/л	0,07	0,72	-0,01	1,0	0,21	0,32	-0,09	0,72	-0,01	0,76	0,06	0,79
Δ ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,06	0,78	-0,01	0,96	0,25	0,33	-0,09	0,75	-0,29	0,34	0,03	0,94

С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін; γ -ІФ – інтерферон γ ; ХС – холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок змін рівня (Δ) тригліцеридів крові при лікуванні аторвастатином зі змінами рівнів прозапальних факторів у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (R Спірмена)

Показник	Δ С-РБ, мг/л		Δ ФНП- α , пг/мл		Δ ІЛ-6, пг/мл		Δ ІЛ-8, пг/мл		Δ ІЛ-10, пг/мл		Δ γ -ІФ, пг/мл	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Δ ТГ, ммоль/л	0,24	0,09	0,08	0,61	0,02	0,88	-0,06	0,69	-0,22	0,21	-0,06	0,73

С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін; γ -ІФ – інтерферон γ ; ТГ – тригліцериди.

Таблиця 4

Вплив аторвастатину на цитокиновий спектр крові та С-реактивний білок при їх низькому та високому вихідному рівні у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (Me)

Показник	С-РБ, мг/л		ФНП- α , пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ІЛ-8, пг/мл		ІЛ-10, пг/мл		
	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	До лікування	% зміни	
Контроль											
Помірно підвищений вихідний рівень	1	2,4	+46*	98	-9	1400	-18	1840	+5	60	+10
Значно підвищений вихідний рівень	2	6,9	-41*	460	-74*	4280	+6	3410	-12*	1350	-88*
P_{1-2}		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001	

* – різниця статистично значуща після лікування ($p < 0,05$). С-РБ – С-реактивний білок; ФНП- α – фактор некрозу пухлин α ; ІЛ – інтерлейкін.

високочутливий С-РБ, корелює з вищим серцево-судинним ризиком [17]. Один із останніх метааналізів показав, що підвищений рівень С-РБ асоціюється зі стенокардією, особливо нестабільною стенокардією, і є фактором ризику основних несприятливих серцевих подій [18]. Нами було оцінено вплив аторвастатину на цитокиновий профіль та вч С-РБ залежно від їх вихідного рівня (табл. 4). У хворих на стабільну ІХС з помірно підвищеним вихідним рівнем вч С-РБ у крові аторвастатин при застосуванні протягом 2 місяців змінював його рівень з 2,4 (1,8–3,2) до 3,5 (1,6–5,7) мг/л ($p=0,007$)

(+46 %), а при високому вихідному рівні – з 6,9 (5,3–10,2) до 4,1 (2,7–8,2) мг/л ($p=0,005$) (-41 %). Ступінь зміни вч С-РБ у крові під впливом аторвастатину у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно -1,38 [- (3,03–0,38)] та 3,00 (0,55–4,09) ум. од. ($p=0,00001$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем вч С-РБ та ступенем його зміни в процесі лікування аторвастатином становив 0,61 ($p=0,00001$).

Продукція клітинами адаптивної імунної системи ФНП- α прямо пов'язана із серцево-судинними захворюваннями [19]. Було також показано, що

рівні ФНП- α у плазмі крові відображають рівень запалення в тканинах атеросклеротичної бляшки і можуть бути використані як сурогатні маркери ідентифікації пацієнтів із високим ризиком нестабільності бляшок [20]. У нашому дослідженні у хворих на стабільну ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ФНП- α в с/н МН крові аторвастатин змінював їх рівні відповідно з 98 (80–130) до 90 (64–202) пг/мл ($p=0,25$) (–9 %) та з 460 (280–1076) до 118 (85–296) пг/мл ($p=0,003$) (–74 %). Ступінь зміни ФНП- α під впливом статину у хворих з нормальним та високим його вихідним рівнем дорівнював відповідно –14 [–(90–29)] та 239 (104–857) ум. од. ($p=0,00003$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ФНП- α та ступенем його зміни в процесі лікування становив 0,69 ($p=0,00001$).

ІЛ-6 також відіграє важливу роль у патофізіології атеросклерозу і є точнішим предиктором серцево-судинної смертності, ніж вч С-РБ [21]. Повідомлялося про зв'язок між ангиографічною тяжкістю ІХС та рівнем ІЛ-6 [22]. У групі хворих з помірно підвищеним вихідним спонтанним рівнем ІЛ-6 у с/н МН крові аторвастатин змінював його рівень з 1400 (940–880) до 1232 (450–3850) пг/мл ($p=0,20$) (–18 %), а при високому вихідному рівні – з 4280 (3160–5000) до 4543 (1250–5856) пг/мл ($p=0,18$) (+6 %). Ступінь зміни ІЛ-6 у крові під впливом статинів у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно 0 (–2800–810) та 94 (–914–2710) ум. од. ($p=0,08$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-6 та ступенем його зміни при лікуванні аторвастатином становив 0,36 ($p=0,019$).

Хемокін ІЛ-8 виробляється в основному макрофагами, ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами. Вищі рівні ІЛ-8 пов'язані з більшим ризиком розвитку ІХС [23], вищим ризиком довгострокової смерті [24]. Його центральна роль у залученні й активації імунних клітин робить його перспективною терапевтичною мішенню для лікування ІХС. При помірно підвищеному вихідному спонтанному рівні ІЛ-8 у с/н МН крові лікування статином змінювало його рівень з 1840 (920–2410) до 1935 (1010–2420) пг/мл ($p=0,74$) (+5 %), а при високому вихідному рівні – з 3410 (3290–3640) до 2998 (2200–3397) пг/мл ($p=0,008$) (–12 %). Ступінь зміни ІЛ-8 у крові під впливом статину у хворих з помірно та значно високим його вихідним рівнем становив відповідно 38 (–460–340) та 490 (240–1160) ум. од. ($p=0,008$). Коефіцієнт Спірмена між вихідним рівнем ІЛ-8 та ступенем його зміни при лікуванні аторвастатином становив 0,32 ($p=0,04$).

Одним із значущих цитокинів з протизапальними властивостями, крім TGF- β та ІЛ-35, є ІЛ-10,

що продукується Tregs, клітинами Th1, а також моноцитами/макрофагами. ІЛ-10 бере важливу участь у функціонуванні імунних Т- та В-клітин [25]. Класифікація цитокинів на про- або протизапальні не зовсім прийнятна щодо активності ІЛ-10. Так, у хворих на нестабільну стенокардію сироватковий рівень ІЛ-10 виявився нижчим, ніж у хворих на стабільну стенокардію. Також низький рівень циркулюючого ІЛ-10 був пов'язаний із більш вираженим атеросклеротичним ураженням [26]. Тобто у ІЛ-10 є властивості чинити антиатеросклеротичну дію [27]. З іншого боку, виявлено прямий зв'язок концентрації ІЛ-10 у сироватці крові з прогресуванням ступеня стенозу сонної артерії та несприятливою зміною морфології атеросклеротичної бляшки [28]. Пацієнти з високим вмістом у крові ІЛ-10 мали значущо вищий ризик смерті [29]. Подвійна роль ІЛ-10 як прозапального та протизапального цитокину обумовлена його контекстно-залежними ефектами та різноманітними клітинними реакціями, на які він впливає. За нашими даними, у хворих на ІХС з нормальним та високим вихідним спонтанним рівнем ІЛ-10 у с/н МН крові аторвастатин змінював їх рівні відповідно з 60 (22–503) до 66 (10–428) пг/мл ($p=0,87$) (+10 %) та з 1350 (1084–1676) до 160 (130–1084) пг/мл ($p=0,0005$) (–88 %). Ступінь зміни ІЛ-10 під впливом статину у хворих з нормальним та високим його вихідним рівнем дорівнював відповідно 4 (–99–250) та 876 (512–1336) ум. од. ($p=0,0002$). Коефіцієнт кореляції між вихідним рівнем ІЛ-10 та ступенем його зміни в процесі лікування статином становив 0,77 ($p=0,00001$).

Поняття атеросклерозу як хронічного запального захворювання активізувало дослідження ролі імунних медіаторів в ініціюванні та підтримці запалення в атеросклеротичній бляшці. Статини діють як імуномодулятори, що гальмують атерогенез та прогресування серцево-судинних захворювань [30]. Хоча важливо оцінити потенційні протизапальні ефекти статинів, ключовим механізмом, за допомогою якого статини знижують ризик АССЗ, є зниження рівня атерогенних ліпідів [31], і незалежно від рівня запалення статини продовжують бути першою лінією ліпідознижувальної терапії для всіх пацієнтів з АССЗ або з ризиком їх розвитку [32]. У пацієнтів, які отримували статинову терапію з оптимальним ліпідознижувальним ефектом, залишковий запальний ризик є таким само сильним предиктором майбутніх серцево-судинних подій, як і залишковий ризик, оцінений за ХС ЛПНЩ [33].

Новими даними роботи порівняно з попередніми є визначення різної протизапальної ефективності аторвастатину залежно від ступеня вираження запалення. Складна взаємодія між імуно-

посередкованим запаленням, дисліпідемією та серцево-судинним ризиком має вирішальне значення, що наголошує на гострій необхідності раннього виявлення і лікування гіперхолестеринемії та запалення [34]. Впровадження нових методів лікування, що знижують рівень ліпідів та запалення, сприятиме більш персоналізованим та ефективним стратегіям лікування.

ВИСНОВКИ

1. Прийом аторвастатину в дозі 20 мг на добу впродовж двох місяців зменшував системне запалення у хворих на стабільну ІХС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, методологія – М.Л., О.Л.; збір клінічного матеріалу, аналіз даних, написання статті – О.Л.; редагування статті, керівництво роботою – М.Л.

Література

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001052>
2. Lu H, Daugherty A. Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:3 485-491. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.305380>
3. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. *Circulation*. 2016;134:1419-29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021314>
4. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation*. 2018;138:141-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>
5. Fiolet ATL, Optal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42:2765-75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>
6. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293-301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)
7. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:209-216. <https://doi.org/10.2174/1573403x13666170426104611>
8. Kwon O, Kang S-J, Kang SH, Lee PH, Yun S-C, et al. Relationship Between Serum Inflammatory Marker Levels and the Dynamic Changes in Coronary Plaque Characteristics After Statin Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005934. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005934>
9. Hellberga S, Sippola S, Liljenbдckab H, et al. Effects of atorvastatin and diet interventions on atherosclerotic plaque inflammation and [18F]FDG uptake in Ldlr-/-Apob100/100 mice. *Atherosclerosis*. 2017;263:369-376. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.004>
10. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Impact of Baseline Lipoprotein and C-Reactive Protein Levels on Coronary Atheroma Regression Following High-Intensity Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1465-1472. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.009>
11. Lyngdoh T, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Association of statins with inflammatory cytokines: A population-based Colaus study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):253-258. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.117>
12. Wanner Ch, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, et al. Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes on Hemodialysis (4D Study): Demographic and Baseline Characteristics. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(4):259-266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
13. INSPIRATION-S Investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e068407. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407>
14. Sever PS, Poulter NR, Dahluф B, Wedel H, Collins R, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28(5):1151-7. <https://doi.org/10.2337/di-care.28.5.1151>
15. Colhoun HM, D Betteridge J, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre ran-

- domised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
16. Razaqat S, Azam A, Hafeez R, Faseeh H, Tariq M, et al. Role of interleukins in the pathogenesis of coronary heart disease: A literature review. *World J Cardiol*. 2025;17(3):103947. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i3.103947>
 17. Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018;276:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.007>
 18. Ruo-fei J, Long L, Hong L, Xiao-Jing C, et al. Meta-analysis of C-Reactive Protein and Risk of Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2020;125(7):1039-104. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.005>
 19. Jefferis BJ, Whincup PH, Welsh P, et al. Prospective study of circulating soluble CD40 ligand concentrations and the incidence of cardiovascular disease in a nested prospective case-control study of older men and women. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1452-1459. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.018>
 20. Edsfeldt A, Grufman H, Ascitto G, et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):443-449. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019>
 21. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, Eyileten C, Postula M, Lang IM, Siller-Matula JM. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106806>
 22. Bouzidi N, Gamra H. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23:586. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03570-8>
 23. Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, Reitsma PH, Khaw KT. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1503-1508. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000134294.54422.2e>
 24. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, Chopra V, Hegde S, Nazli A, Singh KP, Zhang M, Eng C. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242:589-594. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.022>
 25. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:331-344. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.09.002>
 26. Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Boersma E, Garcia-Garcia HM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):18-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010>
 27. Pérez Fernández R, Kaski JC. [Interleukin-10 and coronary disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:738-750. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(02\)76693-1](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76693-1)
 28. Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008>
 29. Siegbahn A, Mfgalarstig A, Eriksson P, et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008;94:724-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.119271>
 30. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1723-1732. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv75922>
 31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5)
 32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
 33. Ridker PM, Lei L, Haddad T, Nicholls SJ. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024;149(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>
 34. Wilkinson MJ, Shapiro MD. Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk: A Complex Interplay. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2024;44(12). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.31998336194>

Anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease**M.I. Lutai, O.M. Lomakovsky**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess the effect of atorvastatin on mediators of systemic inflammation in comparison with its hypolipidemic effect.

Materials and methods. 54 patients with coronary artery disease (stable angina pectoris, functional class II-IV) were examined before and after two months of treatment with atorvastatin 20 mg per day. The control group consisted of 30 practically healthy individuals with intact coronary arteries according to coronary angiography, without dyslipidemia and signs of systemic inflammation. Immunological and biochemical parameters were studied in peripheral blood taken on an empty stomach.

Results. Atorvastatin 20 mg per day for 2 months of treatment reduces systemic inflammation and dyslipidemia in patients with stable coronary artery disease. With a moderate decrease in cholesterol levels (less than 1.85 mmol/l) compared to a significant decrease (more than 1.85 mmol/l), the reduction in the levels of systemic inflammatory mediators in the supernatant of blood mononuclear cells was compared, respectively: TNF α – -60 (p<0.05) and -18 %, IL-6 – -48 and +38 %, IL-8 – -36 (p<0.05) and +4 %, IL-10 – -88 (p<0.05) and -65 %, CRP in serum – -26 and +5 %. With moderately and significantly increased initial levels of pro-inflammatory factors, their reduction under the influence of atorvastatin was, respectively, as follows: TNF α – -9 and -74 (p<0.05) %, IL-6 – -18 and +6 %, IL-8 – +5 and -12 (p<0.05) %, IL-10 – +10 and -88 (p<0.05) %, CRP – +46 (p<0.05) and -41 (p<0.05) %.

Conclusions. Atorvastatin 20 mg daily for two months reduced systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease. The effect of atorvastatin on immune inflammation factors (CRP, TNF α , IL-6, IL-8) was directly dependent on the baseline level of the factor. The more the level of the indicator is disturbed relative to the control, the greater the normalizing effect of atorvastatin (R=0.32-0.77; p=0.04-0.00001). Treatment with atorvastatin was associated with a decrease in the elevated level of anti-inflammatory IL-10, but did not affect its normal level in the blood. The anti-inflammatory effect of atorvastatin was not associated with the degree of reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and blood triglycerides.

Key words: coronary heart disease, systemic inflammation, dyslipidemia, statins.