Ф.Т. Агеев, д.м.н., профессор, **Б.Д. Кулев**, Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», г. Москва, РФ

Влияние различных подходов к терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия

В рамках многоцентрового исследования АТЛАНТИКА оценивали влияние терапии возрастающей (10-80 мг/сут) и стабильной (10 мг/сут) дозой аторвастатина на функциональное состояние эндотелия.

Эффективность аторвастатина хорошо изучена в клинических исследованиях; накоплена большая доказательная база по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности при использовании этого препарата [1-5]. Положительные клинические эффекты статинов связаны не только со снижением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но и со многими плейотропными (нелипидными) эффектами [6-11]. Среди изученных нелипидных эффектов статинов отмечают улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия путем повышения выработки eNOS [12, 13], снижение пролиферации сосудистых гладких мышечных клеток [14] и пролиферации макрофагов [15], снижение активности тромбоцитов [16], стабилизацию атеросклеротической бляшки, снижение количества vasa vasorum [17, 18], антиоксидантную активность [19], противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [20, 21]. Механизм их возникновения сложен и в полной мере не изучен. Улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия считают одним из главных плейотропных эффектов статинов, предотвращающих патологический вазоспазм и обеспечивающих расширение коронарных артерий, которое может развиваться уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [22]. Важно отметить, что через 36 ч после прекращения приема аторвастатина его эффективность в отношении улучшения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) исчезала [23].

Липидонезависимость механизма улучшения функционального статуса эндотелия сосудов под действием статинов была доказана в экспериментальном исследовании J. Igarashi и соавт. на культуре клеток аорты быка [24].

Одним из важнейших аспектов фармакотерапии статинами является время- и дозозависимость их плейотропных эффектов. В исследованиях зарубежных [25, 26] и российских [27] авторов были показаны сосудистая эффективность титрования дозы аторвастатина и сравнительная эффективность разных фиксированных доз аторвастатина. В исследовании АТЛАНТИКА впервые сравнивается сосудистый эффект титрования и фиксированной дозы аторвастатина.

Основной целью нашего исследования в рамках многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного проспективного исследования АТЛАНТИКА была оценка сосудистого эффекта аторвастатина в течение 24 нед у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при подборе эффективной дозы путем титрования до достижения целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с таковым у пациентов, принимавших фиксированную дозу препарата 10 мг/сут, а также у пациентов, получавших обычную терапию, включая гиполипидемические препараты. Таким образом, целью исследования было выявление преимущества титрования дозы аторвастатина перед фиксированной начальной дозой для достижения выраженного сосудистого эффекта.

Материал и методы

Пациенты, составившие группу наблюдения в нашем исследовании, являлись частью общей выборки участников многоцентрового исследования АТЛАНТИКА. Критерии включения, невключения и дизайн исследования АТЛАНТИКА подробно описаны ранее [28].

В рамках этой работы основное внимание было уделено изучению влияния разных режимов терапии аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с гиперлипидемией. В группу наблюдения вошли 148 пациентов, которые исходно были рандомизированы на 3 группы: группа А – активной терапии аторвастатином (Аторис, KRKA d.d., Словения) в стабильной дозе 10 мг/сут (n=52); группа В – активной терапии аторвастатином с титрованием дозы препарата от 10 до 80 мг/сут (n=50); группа С – обычной терапии, в том числе с назначением гиполипидемических препаратов (n=46).

Медианы уровня артериального давления (АД) и липидов крови у пациентов всех 3 групп были выше нормы (табл. 1). Медиана ЭЗВД плечевой артерии у пациентов всех 3 групп была ниже нормы (табл. 1). Во всех исследуемых группах незначительно преобладали мужчины. Статистически значимых различий по основным демографическим, лабораторным и инструментальным показателям в исследуемых группах не выявлено.

На всех этапах исследования – исходно, через 12 и 24 нед – потокиндуцированная ЭЗВД правой плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии (РГ) была основным методом оценки плейотропного сосудистого эффекта аторвастатина. Изменения диаметра плечевой артерии на фоне РГ после 5-минутной окклюзии артерий проксимального сегмента предплечья оценивали с помощью высокочастотного линейного датчика L 12-3 ультразвукового аппарата EnVisor HD («Филипс», США). ЭЗВД рассчитывали как разницу между максимальным диаметром плечевой артерии на фоне РГ (max $D_{рг}$) и в покое $D_{исх}$), соотнесенную к диаметру в покое, и выражали в процентах по следующей формуле: ЭЗВД = [(max $D_{рг}$- $D_{исх}$)/ $D_{исх}$] ×100.

Средняя доза аторвастатина в группе В в первые 6 нед составила 10 мг/сут, с 4-й по 8-ю – 15,7 мг/сут, с 8-й по 12-ю недели – 21,5 мг/сут и в конце исследования – 28,6 мг/сут (рис. 1).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с использованием стандартных алгоритмов непараметрической статистики.

Для описательной статистики количественных показателей рассчитывали медиану и интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). Для качественных и порядковых показателей определяли частоту выявления в процентах. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили методом двустороннего точного критерия Фишера, в зависимых группах – критерия Мак-Немара. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения U-критерия Манна-Уитни; при анализе внутригрупповой динамики исследуемых показателей применяли парный тест Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Динамика показателей уровня липидов крови и функции эндотелия на фоне стабильной и возрастающей дозы аторвастатина, а также в контрольной группе представлена в таблице 2.

Детальный анализ динамики уровня липидов крови на фоне лечения не входил в задачи данной работы. Следует отметить, что во всех исследуемых группах уровень общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП статистически значимо снизился через 12 и 24 нед наблюдения, при этом в группе активной терапии аторвастатином с титрованием дозы (группа В) наблюдалось наиболее выраженное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП.

ЭЗВД плечевой артерии статистически значимо увеличилась только в группе активной терапии аторвастатином 10-80 мг/сут (группа В) через 12 и 24 нед наблюдения на 27,2 и 31,9% соответственно (рис. 2). В группе стабильной дозы аторвастатином 10 мг/сут изменения ЭЗВД были статистически незначимыми на всех этапах наблюдения. При этом статистически значимых различий по степени увеличения (Δ%) ЭЗВД между двумя группами терапии аторвастатином (группы А и В) на 12-й и 24-й неделе исследования не выявлено. В контрольной группе через 12 нед наблюдения зафиксировано статистически значимое снижение ЭЗВД на 12,6% (рис. 3).

Анализ числа больных с выраженной дисфункцией эндотелия (ДЭ) – ЗЭВД <5,0% – в исследуемых группах позволил выявить, что в группе аторвастатина 10-80 мг/сут количество пациентов с выраженной ДЭ статистически значимо уменьшилось с 46 до 20% через 12 нед лечения и сохранялось на этом уровне до конца исследования. Число больных с выраженной ДЭ через 12 нед лечения в группе аторвастатина 10-80 мг/сут было статистически значимо меньше, чем в группе стабильной дозы аторвастатина 10 мг/сут (рис. 4).

В группе стабильной дозы аторвастатина 10 мг/сут количество пациентов с выраженной ДЭ статистически незначимо уменьшилось на 17% к концу исследования (рис. 4).

Обсуждение

В ряде крупных клинических исследований показано, что статины являются наиболее мощным средством в снижении количества сердечно-сосудистых событий [1-5]. В этой связи важно отметить, что аторвастатин по влиянию на частоту развития ССО имел преимущества перед другими статинами [29, 30]. При этом, по мнению C. Cannon и соавт., преимущества терапии аторвастатином обусловлены более выраженными плейотропными эффектами [29].

В настоящее время известно большое число плейотропных эффектов статинов, активно изучаются наиболее важные из них, способствующие улучшению функции эндотелия. Считается, что ЭЗВД периферических магистральных артерий является интегральной характеристикой структурно-функционального состояния эндотелия. Эндотелий становится новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Именно с ранним появлением плейотропных эффектов, в том числе с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия, еще до реализации гиполипидемического эффекта, авторы исследования IDEAL связывают эффективность статинов в снижении риска развития ССО на ранних этапах лечения [30]. В этом исследовании было установлено, что аторвастатин по влиянию на частоту развития ССО имел преимущества перед симвастатином [30]. Данные исследования PROVE-IT – TIMI-22, в котором проводили прямое сравнение эффективности аторвастатина и правастатина у пациентов с острым коронарным синдромом, показали, что на фоне терапии аторвастатином комбинированный риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов был на 16% ниже, чем в группе правастатина, при этом аторвастатин в существенно большей степени снижал у больных уровень атерогенных ЛПНП. В этом исследовании показано, что лучший клинический эффект получен при применении препарата, оказывающего более выраженное гиполипидемическое действие [32].

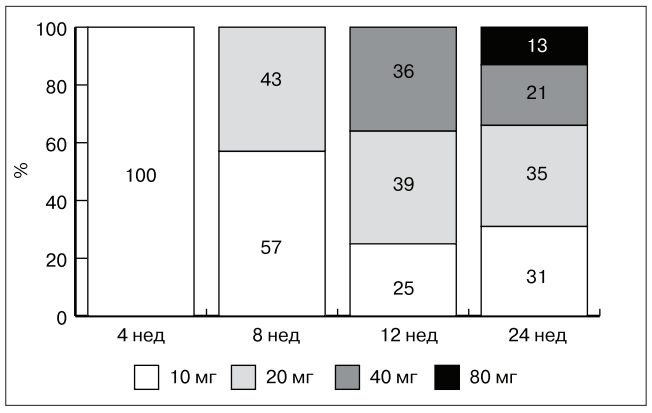

Рис. 1. Динамика дозы аторвастатина в группе В

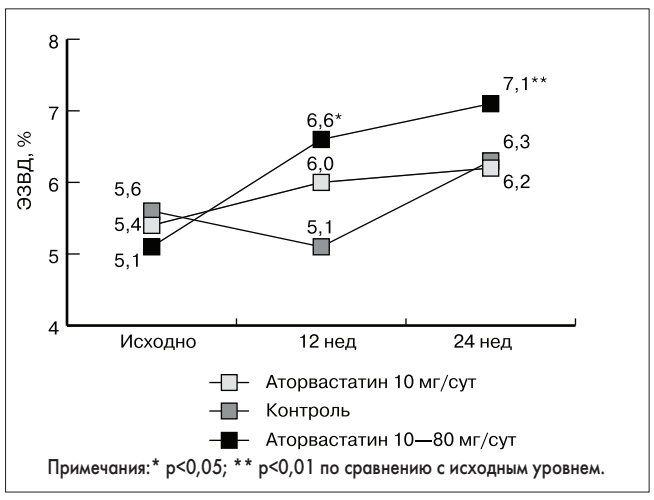

Рис. 2. Динамика ЭЗВД в исследуемых группах

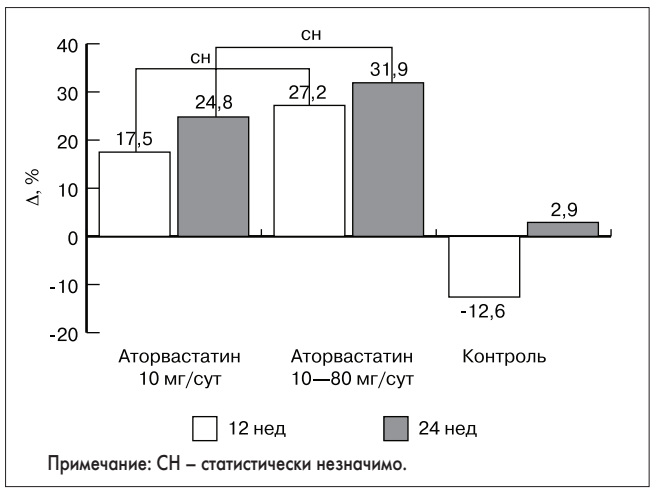

Рис. 3. Изменения ЭЗВД в исследуемых группах через 12 и 24 нед терапии

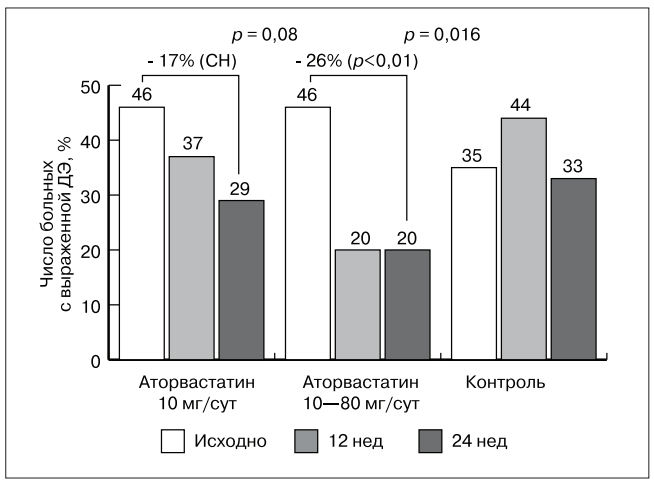

Рис. 4. Изменение количества больных с выраженной ДЭ (ЭЗВД <5,0%) в исследуемых группах

Продолжение на стр. 10.

Ф.Т. Агеев, д.м.н., профессор, **Б.Д. Кулев**, Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», г. Москва, РФ

Влияние различных подходов к терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия

Продолжение. Начало на стр. 9.

Аторвастатин, блокируя ГМГ-КоА-редуктазу длительнее, чем большинство других статинов, на больший срок снижает синтез мевалоната и, соответственно, всех промежуточных продуктов ХС – изопреноидов, таких как фарнезилпирофосфат и геранилпирофосфат. Предполагается, что именно блокада образования промежуточных продуктов синтеза ХС имеет наибольшее значение для реализации антиатерогенного действия статинов. Влияние терапии статинами на сосудодвигательную функцию эндотелия связывают с их способностью повышать синтез NO эндотелиальными клетками путем стабилизации матричной РНК [12], а также увеличения активности eNOS в результате ее фосфорилирования с участием протеинкиназы-В эндотелиальных клеток [33].

В экспериментальном исследовании J. Igarashi и соавт. на культуре клеток аорты быка показана липидонезависимость механизма увеличения уровня NO под действием статинов (аторвастатина или питавастатина) [24]. Увеличение продукции эндотелием NO также обеспечивается способностью статинов подавлять клеточную экспрессию кавеолина-1, ингибирующего активность eNOS [34]. Антиоксидантные свойства статинов предотвращают инактивацию NO супероксидным анионом и образование токсичного пероксинитрита (ONOO-) в клетках эндотелия и таким образом способствуют повышению биодоступности NO [34].

В настоящее время наиболее широко используемым методом оценки сосудодвигательной функции эндотелия является оценка ЭЗВД периферических магистральных артерий (плечевой, бедренной и т. д.) при помощи современной высокочастотной ультразвуковой техники, обеспечивающей оптимальное пространственное и временное разрешение ультразвукового изображения для оценки субмиллиметровых изменений диаметра артерии в ответ на увеличение напряжения сдвига на эндотелии, вызванного постокклюзионной РГ. S. Guthikonda и соавт. установили, что оценку ЭЗВД плечевой артерии человека следует выполнять на фоне РГ, которая была вызвана 5-минутной «нижней» окклюзией проксимального сегмента артерий предплечья [35]. Предполагается, что именно «нижняя» окклюзия является более достоверным методом в исследовании NO-зависимой функции эндотелия, так как в исследовании, выполненном S. Doshi и соавт. в группе здоровых добровольцев, было установлено, что ингибирование только частично уменьшало дилатацию плечевой артерии в ответ на РГ, вызванную «верхней» окклюзией плечевой артерии [36]. В мировой литературе можно встретить много исследований, посвященных изучению функции эндотелия при помощи ультразвукового дуплексного сканирования, в которых использована «верхняя» окклюзия плечевой артерии для создания РГ.

В Международном сообществе по изучению реактивности плечевой артерии не достигнуто единого мнения по вопросу, какой метод создания РГ – «верхний» или «нижний» – является наиболее приемлемым в изучении функции эндотелия человека. Не определены также границы нормальных значений ЭЗВД плечевой артерии, при этом установлено, что для «верхней» окклюзии эти значения будут выше, чем для «нижней». Таким образом, при сопоставлении результатов, полученных в разных исследованиях, необходимо учитывать этот важный методический аспект. Наше исследование было выполнено с использованием метода «нижней» окклюзии в течение 5 мин.

Увеличение уровня ЭЗВД плечевой артерии рассматривается как показатель выраженности сосудистого эффекта терапии. Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии активной терапии аторвастатином на ЭЗВД плечевой артерии, что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния эндотелия у пациентов.

В нашем исследовании статистически значимые изменения ЭЗВД были получены у пациентов в группе активной терапии аторвастатином 10-80 мг/сут (группа В) на всех этапах исследования. ЭЗВД в группе В увеличилась на 27,2% через 12 нед и на 31,9% через 24 нед лечения. По сравнению с пациентами контрольной группы, которые получали обычную терапию, у пациентов, принимавших аторвастатин, получена стабильная положительная динамика ЭЗВД на всех этапах исследования. При этом статистически значимых различий по степени увеличения (Δ%) ЭЗВД между двумя группами терапии аторвастатином (группами А и В) на 12-й и 24-й неделе исследования не выявлено, что было для нас неожиданным, так как прирост ЭЗВД в группе терапии аторвастатином 10-80 мг/сут был явно более выраженным на всех этапах наблюдения. Возможно, это связано с небольшими группами в нашем исследовании. В группах терапии аторвастатином (группы А и В) динамика ЭЗВД была аналогичной динамике уровней ОХС и ХС ЛПНП в общем исследовании АТЛАНТИКА. При корреляционном анализе статистической связи между динамикой ЭЗВД и динамикой уровня липидов крови (ОХС и ХС ЛПНП) во всех исследуемых группах статистически значимая связь не выявлена, что подтверждает независимость развития плейотропного и гиполипидемического действия статинов. В то же время эти два эффекта аторвастатина в исследовании АТЛАНТИКА оказались сопоставимыми: увеличение средней дозы данного препарата в течение 24 нед до 28,6 мг/сут статистически незначимо увеличивает ЭЗВД на 7,1% и статистически значимо ($p<0,01$) снижает уровень ЛПНП на 6,0% по сравнению с лечением стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут.

Анализ динамики ЭЗВД на этапах исследования демонстрирует зависимость увеличения ЭЗВД от уровня увеличения дозы аторвастатина. Так, в группе В к 12-й неделе исследования увеличение дозы препарата на 53% сопровождалось увеличением ЭЗВД на 27,2%, при этом в группе А (стабильная доза аторвастатина) ЭЗВД увеличилась на 17,5%. Последующее увеличение дозы препарата в группе В на 70% сопровождалось увеличением ЭЗВД на 4,7%. Нелинейность зависимости эффекта от дозы препарата, по-видимому, связана с тем, что к концу исследования в группе В уровень ЭЗВД достиг значения 7,1%, близкого к нижней границы нормы, в качестве которой принимается величина, равная 8,1% [37]. У пациентов группы А, принимавших фиксированную дозу аторвастатина 10 мг/сут, увеличение ЭЗВД к концу исследования (24,8%) было меньше, чем в группе возрастающей дозы в середине исследования (27,2%). Таким образом, агрессивная стратегия (титрование) более эффективна, потому что гарантирует не только большее снижение уровня ХС, но и более ранние и более выраженные плейотропные эффекты.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметр	Группа А (n=52)	Группа В (n=50)	Группа С (n=46)
Возраст, лет	59 (52; 67)	60 (56; 69)	59 (54; 64)
Мужчины/женщины, %	62/38	54/46	59/41
САД, мм рт. ст.	131 (121; 148)	137,5 (125; 150)	133 (125; 147)
ДАД, мм рт. ст.	80 (75; 90)	82,5 (80; 90)	80 (80; 95)
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,1; 6,2)	6,2 (5,5; 6,8)	6,1 (5,3; 6,9)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 (3,0; 4,2)	4,1 (3,4; 4,6)	4,1 (3,3; 4,6)
ЭЗВД,%	5,4 (3,5; 8,0)	5,1 (3,9; 7,6)	5,6 (3,2; 8,1)

Примечания: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин.

Таблица 2. Динамика уровня липидов и функции эндотелия в исследуемых группах

Параметр	Группа А (n=52)	Группа В (n=50)	Группа С (n=46)			
	12 нед	24 нед	12 нед	24 нед	12 нед	24 нед
ОХС, ммоль/л	4,7 (3,9; 5,0)**	4,6 (4,1; 5,3)**	4,4 (4,1; 4,8)**	4,1 (3,9; 4,4)**	4,5 (4,0; 5,4)**	4,5 (4,2; 5,4)**
Δ%	-21,9	-20,2	-25,6	-31,8	-22,7	-22,9
ЛПНП, ммоль/л	2,3 (2,0; 3,1)**	2,7 (2,2; 3,1)**	2,5 (2,1; 2,7)**	2,2 (2,1; 2,5)**	2,5 (2,1; 3,4)**	2,6 (2,2; 3,2)**
Δ%	-28,4	-30,5	-38,7	-45,9	-32,2	-36,3
ЭЗВД, %	6,0 (4,4; 8,0)	6,2 (4,8; 8,6)	6,6 (5,3; 8,3)*	7,1 (5,2; 8,1)**	5,1 (3,4; 8,2)*	6,3 (4,8; 9,3)
Δ%	17,5	24,8	27,2	31,9	-12,6	2,9

Примечания: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

А. Huang и соавт. показали, что степень выраженности ДЭ является важным параметром, характеризующим риск развития ССО. Авторы установили, что у пациентов с высоким риском (с периферическим атеросклерозом, 66±11 лет), у которых ЭЗВД составляет 4,5±3,0%, риск развития ССО более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с ЭЗВД, равной 6,9±4,6% (ОР 4,2; 95% ДИ 1,8-9,8; p=0,001) [38]. На основании этих данных в нашем исследовании показатель ЭЗВД менее 5% рассматривался как качественный параметр, отражающий выраженную ДЭ. Анализ показал, что количество больных с выраженной ДЭ статистически значимо снизилось на 26% только в группе титрования дозы аторвастатина (группа В). Указанный эффект был отмечен через 12 нед лечения и сохранялся на этом уровне до конца исследования. В группе фиксированной дозы аторвастатина 10 мг/сут число больных с выраженной ДЭ снизилось на 17%, хотя статистической значимости этот результат не достиг.

Заключение

Обобщая результаты нашего исследования, можно сделать следующие выводы.

- Лечение аторвастатином (Аторисом) в фиксированной дозе 10 мг/сут сопровождалось статистически незначимым улучшением ЭЗВД и тенденцией к уменьшению числа больных с выраженным нарушением сосудодвигательной функции эндотелия.
- Агрессивная стратегия с титрованием дозы аторвастатина (Аториса) до 80 мг/сут (в среднем до 28,6 мг/сут) позволила статистически значимо улучшить функцию эндотелия уже к 3-му месяцу лечения и еще больше увеличить этот эффект к концу исследования.
- По способности уменьшать число больных с выраженной ДЭ стратегия титрования дозы аторвастатина статистически значимо превосходила стратегию постоянного применения начальной дозы и обычное лечение, притом что в контрольной группе этот показатель практически не изменился.

Литература

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
2. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071-1080.
3. Schwartz G.G., Ollson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACLE) study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-1718.
4. Taneva E., Borucki K., Wiens L. et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. Am J Cardiol 2006; 97: 1002-1006.
5. Glasziou P.P., Simes R.J., Hall J., Donaldson C. Design of a cost-effectiveness study within a randomized trial: the LIPID Trial for Secondary Prevention of IHD. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart disease. Control Clin Trials 1997; 18: 464-476.
6. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть 1. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень лшгидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных с ишемической болезнью сердца и дислипидемией. Кардиология 2006; 9: 4-10.
7. Simons L.A., Sullivan D., Simons J., Celermajer D.S. Effect of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endohelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1998; 137: 197-203.
8. Marchesi S., Lupatteli G., Siepi D. et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 617-621.
9. Балахонова Т.В., Погорелова Т.В., Сусеков А.В. и др. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией. Кардиология 2002; 1: 15-1; 16-18.
10. Hosokawa S., Hiasa Y., Tomokane T. et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. Clin Cardiol 2006; 29: 357-362.
11. Souza-Costa D.C., Sandrim V.C., Lopes L.F. et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. Atherosclerosis 2007; 193: 438-444.
12. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129-1135.
13. Laufs U., Liao J.K. Post-tanscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 1998; 273: 24266-24271.
14. Laufs U., Marra D., Node K., Liao J.K. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip 1). J Biol Chem 1999; 274: 21926-21931.
15. Aikawa M., Rabkin E., Sugiyama S. et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. Circulation 2001; 103: 276-283.
16. Huhle G., Abletshauser C., Mayer N. et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. Thromb Res 1999; 95: 229-234.
17. Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E. et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Circulation 2001; 103: 993-999.
18. Feinstein S.B. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 236-243.
19. Stoll L.L., McCormick M.L., Denning G.M., Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. Drugs Today (Barc) 2004; 40: 975-990.
20. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Invest Circul 1998; 98: 839-844.
21. Arnaud C., Braunersreuther V., Mach F. Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. Trends Cardiovasc Med 2005; 15: 202-206.
22. Wassmann S., Faul A., Hennen B. et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. Circ Res 200331; 93: 98103.
23. Taneva E., Borucki K., Wiens L. et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. Am J Cardiol 2006; 97: 1002-1006.
24. Igarashi J., Miyoshi M., Hashimoto T. et al. Statins induce S1P1 receptors and enhance endothelial nitric oxide production in response to high-density lipoproteins. Br J Pharmacol 2007; 150: 470-479.
25. Yildiz A., Cakar M.A., Baskurt M. et al. The effects of atorvastatin therapy on endothelial function in patients with coronary artery disease. Cardiovasc Ultrasound 2007; 5:51.
26. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet 2001; 357: 574-575.
27. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть 2. Влияние аторвастатина 10 и 20 мг/сут на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. Кардиология 2007; 2: 11-16.
28. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА (Москва). Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008; 11: 4-13.
29. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. 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; 350: 1562-1564.
30. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2492-2494.
31. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. Кардиология 2008; 8: 60-68.
32. Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1644-1648.
33. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. Nat Med 2001; 7:129.
34. Feron O., Dessy C., Desager J.P., Balligand J.L. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. Circulation 2001; 103: 2-4.
35. Guthikonda S., Sinkey C.A., Haynes W.G. What is the most appropriate methodology for detection of conduit artery endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1172-1176.
36. Doshi S.N., Naka K.K., Payne N. et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. Clin Sci (Lond) 2001; 101: 629-635.
37. Gokce N., Keaney J.F. Jr., Hunter L.M. et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769-1775.
38. Huang A.L., Silver A.E., Shvenke E. et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 2065-2067.

Кардиология, 2009, № 5