

УДК 616.12-005.4:616.018.74-008.6-085.22

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДЖЕНЕРИЧЕСКИМИ СТАТИНАМИ

© Михин В.П., Жилиева Ю.А., Харченко А.В.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: mikhinvp@yandex.ru

В патогенезе атеросклероза главную роль играет эндотелиальная дисфункция сосудов, тесно связанная с нарушением метаболизма липидов. Наиболее эффективными средствами лечения и профилактики атеросклероза являются статины. Цель исследования – определить эндотелийпротективную активность дженерических препаратов Торвакарда и Симвакарда у пациентов, страдающих ИБС. Обследовано две группы больных со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с гиперхолестеринемией. В первой группе – 52 человека, во второй группе – 40. В течение 12 недель пациенты первой группы наряду со стандартной антиангинальной 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). Проводили пробу с реактивной гиперемией, оценивали толщину комплекса интима-медиа, определяли уровень эндотелина-1. Установлено однонаправленное позитивное эндотелийпротективное действие дженерических препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа.

CHANGES IN FUNCTIONAL CONDITION OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DURING THERAPY BY GENERIC STATINS

Mikhin V.P., Zhilyaeva Yu.A., Kharchenko A.V.

Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

In the pathogenesis of atherosclerosis the main role is played by vascular endothelial dysfunction, which is closely related to the disturbance of lipid metabolism. The statins are the most effective remedy in treatment and prevention of atherosclerosis. The purpose of the study is to determine the endothelium protective effectiveness of generic drugs Torvakard and Simvakard in patients with coronary heart disease in the complex therapy. Two groups of patients with stable angina of FC II-III in combination with hypercholesterolemia were examined. In the first group - 52 people, in the second group - 40. Within 12 weeks the first group of patients, along with the standard antianginal therapy were receiving Torvakard (10 mg/day and 20 mg/day) depending on the initial cholesterol level. The patients of the second group were receiving Simvakard (10 mg/day and 20 mg/day). A test with reactive hyperemia was conducted, the thickness of the intima-media was assessed, and the level of endothelin-1 was determined. The unidirectional positive endothelium protective effect of generic drugs was established.

Keywords: atherosclerosis, statins, endothelial dysfunction, complex intima-media.

Атеросклероз на сегодняшний день является главной причиной смерти как в странах с высоким уровнем жизни, так и с развивающейся экономикой [4].

В патогенезе атеросклероза и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) признана «стартовая» роль эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭД) – нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и повышение адгезивных свойств эндотелиальной выстилки сосудов. ЭД тесно связана с нарушением метаболизма липидов. Доказано, что окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) обладают высокой токсичностью: снижают способность сосудистого эндотелия продуцировать NO – эндотелийзависимый фактор релаксации (ЭЗФР), что сопровождается относительно избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), активацией апоптоза сосудистых клеток [8].

В настоящее время основными препаратами, снижающими уровень общего холестерина (ХС) и

ЛПНП являются статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы. Положительное влияние статинов связано не только со снижением уровня основного атерогенного фактора ХСЛПНП, но и с рядом их плеiotропных эффектов [2, 3, 6, 13, 15-17, 19, 22, 25], к которым относят эндотелийпротективное действие, снижение активности воспаления в сосудистой стенке, антиокислительный эффект и ряд других. Если плеiotропные свойства статинов, связанные с улучшением гемореологических свойств крови, снижением уровня СРБ, изучены достаточно хорошо [10, 18, 20, 21], то работ, посвященных эндотелийпротективным эффектам статинов, значительно меньше, и они включают публикации о позитивном влиянии аторвастатина и симвастатина на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) у пациентов с семейной гиперлипидемией (ГЛП) [2, 11, 22] и женщин с умеренной ГЛП [16], у пациентов после острого инфаркта миокарда

[13], больных с атеросклерозом сонных артерий и нормолипидемией [14].

Косвенным маркером дебюта атеросклеротического поражения служит изменение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в общей сонной артерии (ОСА) [9, 24, 27]. Однако большинство исследований по изменению этого показателя было проведено у пациентов с семейной ГЛП [23] на фоне терапии оригинальными статинами. Насчитывается целый ряд клинических исследований, посвященных оценке эффективности оригинальных статинов, а влияние аналогичных дженерических средств на этот показатель фактически не приведено, хотя в силу высокой терапевтической эквивалентности дженерические препараты получили широкую распространенность.

В связи с этим цель нашего исследования – определить эндотелийпротективную активность дженерических препаратов, содержащих аторвастатин – Торвакарда (Zentiva a.s., Чехия) и симвастатин – Симвакарда (Zentiva a.s., Чехия) у пациентов ИБС с гиперхолестеринемией в составе комплексной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 92 пациента, страдающих ишемической болезнью сердца, 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. Критериями рандомизации служили уровень ХС и возраст. В первой группе – 52 человека, во второй группе – 40. 72 пациента имели артериальную гипертензию легкой и средней степени. Критерии включения в исследование: наличие ИБС (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, отсутствие противопоказаний к терапии статинами; наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения из исследования: индивидуальная непереносимость статинов, побочные эффекты от проводимой терапии; эндокринная патология, наследственная гиперлипидемия, выраженная патология со стороны дыхательной, пищеварительной и гепаторенальной систем; хроническая недостаточность кровообращения более II ПА степени, III-IV ФК в соответствии с классификацией ОССН 2002 года; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, отказ пациента от проводимого лечения.

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.

После включения в исследование все пациенты получали стандартную антиангинальную терапию, включающую кардиоселективный β -блокатор (конкор 2,5-5 мг/сут); ингибитор АПФ (престариум А – 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 30-40 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 принимали симвастатин, препарат Симвакард 10 мг/сут (20 человек) и 20 мг/сут (20 человек) в зависимости от исходного уровня холестерина.

Для выявления эндотелийзависимой дисфункции исходно и через 12 недель терапии Торвакардом и Симвакардом проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) [7].

ЭД определяли при оценке поток-зависимой дилатации (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу D.S. Celermajer et al. 1992 [12]. В положении пациента лежа на спине линейным датчиком 7 МГц в триплексном режиме на аппарате Vivid S5 (General Electric) оценивали диаметр ПА и максимальную скорость артериального кровотока исходно, затем после декомпрессии манжеты в течение первых 15 секунд измеряли скорость кровотока в артерии и в течение 60 секунд записывали диаметр артерии.

Определяли степень изменения диаметра ПА ΔD_{02} (%) при реактивной гиперемии, рассчитывали напряжение сдвига на эндотелий τ (дин/см²) [5] и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К, ед.), т.е. ее способность к вазодилатации: $K = ((d_0 - d_2)/d_0) / ((\tau_0 - \tau_2) / \tau_0)$. Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Толщину КИМ определяли ежемесячно сонографически и оценивали в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК [1].

Уровень эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («Biomedica») на анализаторе "Tescan" при $D_{405 \text{ нм}}$. Референсные значения эндотелина-1 составляют 0,3-0,7 пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась статистическими програм-

мами "StatSoft Statistica 6,0" и Microsoft Excel 2003 с расчетом средних значений и ошибки средней величины ($M \pm m$); парного t-критерия Стьюдента; χ^2 (достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании функции эндотелия изначально, в покое средний диаметр ПА достоверно не различался между группами и практически у всех пациентов степень дилатации ПА в манжеточной пробе составила менее 10%, среди всех пациентов преобладали пациенты со II степенью ЭД (степень дилатации ПА в манжеточной пробе 7,5%-3,0%).

Средние исходные значения ΔD_2 в группах пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сут и 20 мг/сут, составили 6,8% и 5,1% соответственно (табл. 1), в группах пациентов, принимавших симвастатин 10 и 20 мг/сут – 7,4% и 5,8% соответственно. Через 12 недель приема Торвакарда (20 мг/сут) прирост диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией составил 45,5% и 39,7% при приеме Симвакарда (20 мг/сут). Достоверного прироста диаметра ПА на фоне лечения Торвакардом (10 мг/сут) и Симвакардом (10 мг/сут) не наблюдалось.

Оценивая степень изменения величины действия напряжения сдвига на эндотелий (τ , дин/см²) с исходными значениями 31,2 – 39,9 дин/см² в состоянии покоя (τ_0) и 35,9 – 44,8 дин/см² после РГ (τ_2) установлено, что терапия Торвакардом и Симвакардом в двух дозовых режимах не оказывала влияния на уровень напряжения сдвига в покое. При манжеточной пробе на фоне трех месяцев терапии Торвакардом 20 мг/сут. и Симвакардом 20 мг/сут отмечалось достоверное снижение τ_2 на 15,3% и на 12,9% соответственно. В группах, принимавших Торвакард и Симвакард в дозе 10 мг/сут. достоверного изменения данного показателя не происходило (табл.1).

Средние исходные значения К в группах пациентов, принимавших Торвакард 10 мг и 20 мг/сут., составили 0,414 усл.ед. и 0,650 усл.ед. соответственно, в группах пациентов, принимавших Симвакард 10 и 20 мг/сут. – 0,586 усл.ед. и 0,593 усл.ед. соответственно. У пациентов, принимавших Торвакард (20 мг/сут) к концу курса лечения К превышал исходный уровень на 61,5% и на 58,7% у пациентов, принимавших Симвакард (20 мг/сут) (табл.1). Достоверного изменения коэффициента чувствительности ПА к напряжению

сдвига у пациентов, принимавших Торвакард и Симвакард в дозе 10 мг/сут. не выявлено (рис. 1).

При статистическом анализе изменения диаметра ПА и коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига при манжеточной пробе под влиянием Торвакарда и Симвакарда в дозе 20 мг/сут установлено, что достоверных различий в характере изменений ΔD_2 , τ и К между группами, принимающими Торвакард либо Симвакард, отсутствуют (по критерию χ^2 , $p > 0,05$).

Оценивая толщину КИМ ОСА слева и справа в каждой из групп достоверных различий между показателями не наблюдалось, в связи с этим результаты КИМ были усреднены ($0,775 \pm 0,03$ мм).

При лечении Торвакардом и Симвакардом в двух дозовых режимах к 4 нед. терапии значения КИМ не изменялись, однако к 12 нед. терапии отмечалась положительная динамика (рис.2). Толщина КИМ снизилась на 6,56% у пациентов при лечении Торвакардом (10 мг/сут) и на 8,13% в группе пациентов, принимавших Торвакард (20 мг/сут). Аналогичные изменения наблюдались и при лечении Симвакардом (10 мг/сут) и (20 мг/сут): толщина КИМ уменьшилась на 10,17% и 10,05%, соответственно (табл.2).

При сравнительной оценке результатов изменения толщины КИМ при 12-недельной терапии Торвакардом либо Симвакардом достоверных различий в характере и степени выраженности толщины КИМ не выявлено (по критерию χ^2 , $p > 0,05$). Не было получено и дозозависимого эффекта аторвастатина и симвастатина на сосудистые показатели. Можно предположить, что эти плейотропные эффекты не зависят от гиполипидемического действия статинов.

В ряде исследований положительная динамика показателей толщины КИМ проявляется не ранее чем через год от начала лечения статинами у больных с семейной ГЛП [26]. Полученные нами результаты свидетельствуют о способности Симвакарда и Торвакарда оказывать положительное влияние на КИМ уже к 12 неделям лечения, что обусловлено отсутствием семейной ГЛП у включенных в настоящее исследование больных [7].

При оценке уровня эндотелина-1 установлено, что к 12 неделям терапии при лечении Торвакардом в первой подгруппе уровень эндотелина-1 снизился на 64%, во второй подгруппе на 50%. На фоне приема Симвакарда в первой подгруппе уровень эндотелина-1 снизился на 33,4%, во второй подгруппе на 41,3%. (табл. 3); различия достоверны по критерию χ^2 .

Обращает внимание, что Симвакард (10 мг/сут; 20 мг/сут) оказывает менее выраженное воздействие на содержание эндотелина-1, чем

Изменение диаметра плечевой артерии, напряжения сдвига и коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией больных стабильной стенокардией на фоне терапии Торвакардом либо Симвакардом ($M \pm m$), $n=92$.

Показатель	Группы больных	Сроки исследования	
		Исходно	12 недель терапии
ΔD_2 , (%)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$6,8 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,23$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$7,4 \pm 0,17$	$7,6 \pm 0,27$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$5,1 \pm 0,09$	$7,4 \pm 0,08^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$5,8 \pm 0,05$	$8,1 \pm 0,06^*$
τ_0 , (дин/см ²)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$36,2 \pm 0,2$	$35,8 \pm 0,24$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$31,2 \pm 0,15$	$30,0 \pm 0,17$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$34,5 \pm 0,14$	$32,9 \pm 0,1$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$39,9 \pm 0,11$	$40,4 \pm 0,13$
τ_2 , (дин/см ²)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$41,7 \pm 0,14$	$40,5 \pm 0,27$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$35,9 \pm 0,12$	$33,8 \pm 0,19$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$37,2 \pm 0,07$	$31,5 \pm 0,09^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$44,8 \pm 0,05$	$39,0 \pm 0,07^*$
К, (усл.ед)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,414 \pm 0,02$	$0,395 \pm 0,11$
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	$0,586 \pm 0,03$	$0,657 \pm 0,13$
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,650 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,03^*$
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	$0,593 \pm 0,02$	$0,941 \pm 0,03^*$

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

Торвакард в дозе 10 мг/сут и 20 мг/сут (по критерию χ^2 , $p < 0,05$).

Таким образом, 12-недельная терапия Торвакардом и Симвакардом сопровождается улучшением функциональных параметров сосудистой стенки: способствует увеличению ЭЗВД плечевой артерии, уменьшению толщины КИМ и снижению уровня эндотелина-1, что свидетельствует об улучшении состояния сосудистого эндотелия у больных хронической ИБС на фоне терапии Симвакардом и Торвакардом, и их применение позво-

ляет улучшить эффективность вторичной профилактики атеросклероза.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Торвакард и Симвакард в равной степени обладают дозозависимым эндотелийпротективным эффектом у больных хронической ИБС с гиперхолестеринемией в составе комплексной терапии.

2. 12-недельная терапия как Торвакардом, так и Симвакардом у больных хронической ИБС с

Таблица 2

Изменение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом либо Симвакардом с различным исходным уровнем холестерина ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования		
		До лечения	4 недели терапии	12 недель терапии
КИМ (мм)	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	0,823 ± 0,03	0,817 ± 0,06	0,769 ± 0,02*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	0,767 ± 0,03	0,728 ± 0,12	0,689 ± 0,03*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	0,763 ± 0,02	0,750 ± 0,07	0,701 ± 0,03*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	0,746 ± 0,03	0,723 ± 0,08	0,671 ± 0,02*

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

Таблица 3

Изменения концентрации эндотелина-1 крови у больных ИБС на фоне терапии Торвакардом либо Симвакардом ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	Сроки исследования	
		До лечения	12 недель терапии
Эндотелин-1 пг/мл	Торвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	8,56 ± 0,61	3,09 ± 0,37*
	Симвакард 10 мг/сут (уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л)	6,98 ± 0,38	4,65 ± 0,14*
	Торвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,67 ± 0,58	4,30 ± 0,32*
	Симвакард 20 мг/сут (уровень ХС 6,5-8,0 ммоль/л)	8,49 ± 0,03	4,98 ± 0,31*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий с исходным значением.

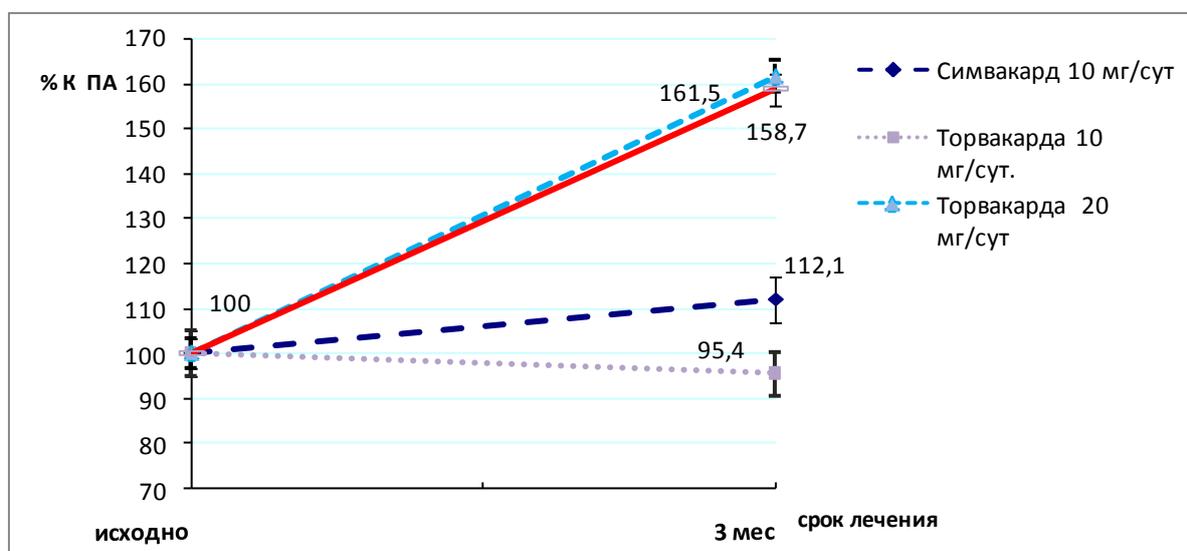


Рис. 1. Изменение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига у больных ИБС на фоне приема Торвакарда либо Симвакарда через 3 месяца лечения.

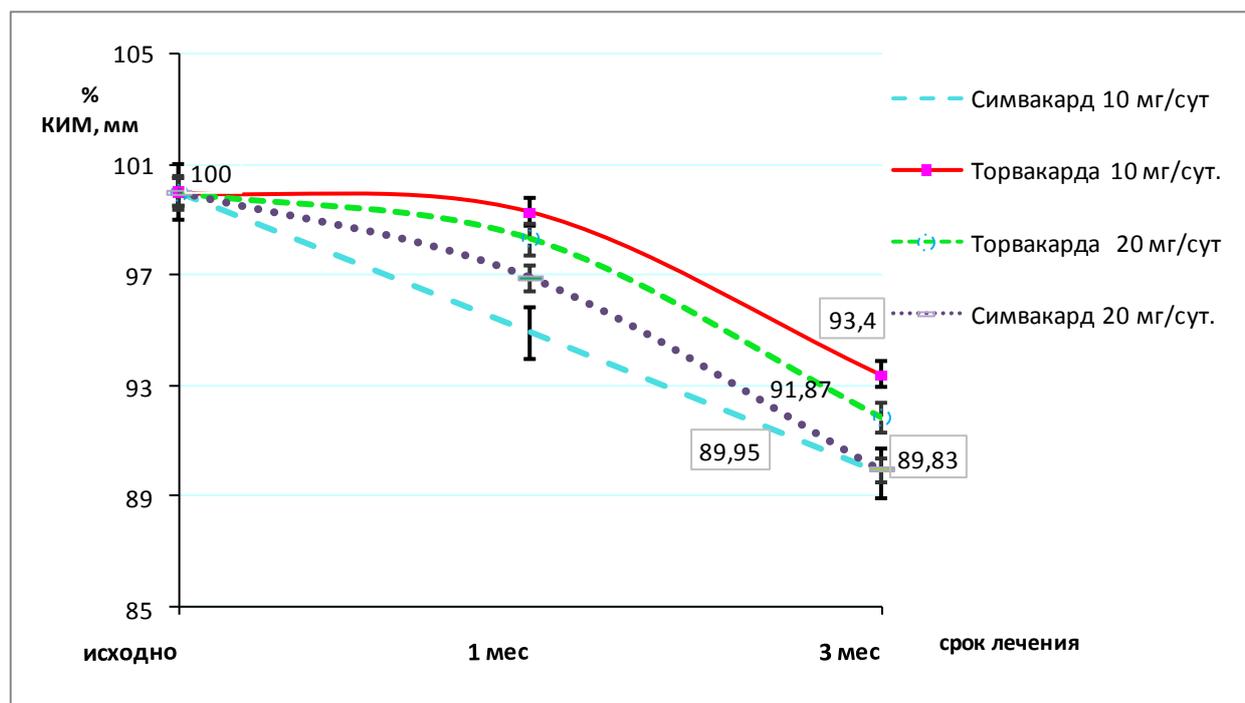


Рис. 2. Динамика толщины комплекса интима-медиа у больных ИБС на фоне приема Торвакарда либо Симвакарда через 3 месяца лечения.

гиперхолестеринемией сопровождается уменьшением толщины КИМ без дозозависимого эффекта.

3. Лечение Торвакардом в большей степени, чем терапия Симвакардом, приводит к снижению уровня эндотелина-1 в крови больных хронической ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) // Российские рекомендации IV пересмотра. – М., 2009. – С. 25-26.
2. 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. – С.15-21.
3. Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией. // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье» – 2012. – № 1. – С. 21-28.
4. Дупляков Д.В. Современные возможности изучения минимального атеросклеротического поражения сосудов с помощью ультразвука высокого разрешения // Cardiosite.ru.
5. Иванова О.В., Rogoza A.H., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. – 1998. – №3. – С. 37-41.
6. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. 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. – № 9. – С. 4-10.
7. Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №3. – С. 68-75.
8. Шилов А.М., Авиалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н. и др. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? //Журнал «Фарматека». – 2009. – № 6.
9. Adams M.R., Nakagomi A., Keech A. et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease // Circulation. – 1995. – Vol. 15, N92(8). – P. 2127-34.
10. Bonetti P.O., Lerman V.O., Napoli C. et al. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24, N 3. – P. 225-248.
11. Brown S.L., Raal F.J., Panz V. et al. High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients // Cardiovasc J, South Africa. – 2004. – Vol.15, N2. – P.70-5.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – N 340, – P. 1111-5.

13. 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. – N 29. – P. 357-62.
14. Hsu H.Y., Wang P.Y., Chen Y.T. et al. Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients // J Chin Med Ass. – 2005. – Vol. 68, N 2. – P. 53-8.
15. Huptas S., Geiss H.C., Otto C., Parhofer K. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98, N 1. – P. 66-9.
16. Marchesi S., Lupattelli G., Siepi D., et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women // J Cardiovascular Pharmacol, 2000, – 36(5), – P. 617-21.
17. 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, N14, – P. 9337-45.
18. Pasceri V., Chang J. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2531- 2534.
19. Ray K.K., Cannon C.P., Cairns R., et al. PROVE IT-TIMI 22 investigators. Relationship between uncontrolled risk-factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial // JACC. – 2005. – Vol. 46, N8.– P. 1417-24.
20. Ridker P.M., Rifai N. et al. // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 3401. – P. 1959 - 1965.
21. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 230-235.
22. Simons L.A., Sullivan D., Simons J., Celermajer D.S. Effect of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia // Atherosclerosis. – 1998. – N 137. – P. 197-203.
23. Smilde T.J., van den Berkmortel F.W., Wollersheim H. et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia // Eur J Clin Invest. – 2000. – Vol. 30, N 6. – P. 473-80.
24. Sorensen K.E., Kristensen I.B., Celermajer D.S. Atherosclerosis in the human brachial arter // J Am Coll Cardiol. – 1997. – N2. – P. :318-22.
25. 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. – 2006.
26. Sussekov A., Kulev B., Zubareva M. et al. 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.
27. Woo K.S., Chook P., Raitakari O.T., McQuillan B., Feng J.Z., Celermajer D.S. Westernization of Chinese adults and increased subclinical atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19, N 10. – P. 2487-93.