

Оценка эффективности терапии симвастолом у больных ишемической болезнью сердца

О.Д.Беляева, Е.В.Волкова, Н.В.Хромова, Н.В.Морошкина, О.И.Игнатова, Е.Г.Сергеева, О.А.Беркович
Кафедра факультетской терапии им. Г.Ф.Ланга СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

За последние годы представления о механизмах атерогенеза существенно расширились. Выделенные понятия о дисфункции эндотелия изменили привычные взгляды на патогенез этого процесса и на подходы к терапии. Дисфункция эндотелия – важнейший и первый этап развития атеросклеротического процесса – сегодня рассматривается как самостоятельный объект медикаментозной коррекции [14].

В настоящее время в литературе все чаще используется термин “единый сердечно-сосудистый континуум”, под которым понимают своеобразный порочный круг: непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска к основным заболеваниям, их осложнениям и гибели пациента. Для успешного лечения больных целесообразно воздействовать на более ранние звенья этой цепи, и в связи с этим продолжается поиск все новых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) [4].

Одной из наиболее частых причин, инициирующих нарушение функции эндотелия, является гиперхолестеринемия, поэтому гиполипидемические препараты, и прежде всего ингибиторы гидрокси-метил-глутарил-КоА-редуктазы, составляют основу патогенетической терапии атеросклероза, а также входят в состав комплексной терапии больных ИБС, направленной на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий [5]. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только их с основным действием, но и с плеотропными эффектами. Плеотропными называются клинические эффекты, не связанные с основным механизмом действия, или иначе с основным назначением данного лекарства. К таким эффектам относятся: сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, увеличение выработки оксида азота (NO) и как следствие вазодилатация, уменьшение агрегации тромбоцитов, тромбогенности, активация фибринолиза, уменьшение гипертрофии левого желудочка, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный, антиаритмический, антихолелитиазный и некоторые другие эффекты [2] (Laufs и соавт., 1998). Многие из этих свойств являются общими для всех статинов, хотя и существуют индивидуальные различия как в числе плеотропных эффектов, так и в степени их выраженности. Некоторые свойства обусловлены и гиполипидемическим, и плеотропным механизмами действия статинов. При исследовании эффективности терапии другими гиполипидемическими препаратами, например фибратами или никотиновой кислотой, подобных эффектов не наблюдалось [2].

Наряду с уже известными факторами риска ИБС в настоящее время большое внимание уделяется роли гомо-

цистеина (ГЦ) в увеличении риска развития острых коронарных событий. Во многих исследованиях доказано, что гипергомоцистемия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и инфаркта миокарда (ИМ), что позволило рассматривать ГЦ как независимый фактор риска ИБС [8]. Согласно современным представлениям о дисфункции эндотелия, гипергомоцистемия наряду с хорошо известными факторами является одной из причин, приводящих к нарушению функции эндотелия [9].

В настоящее время в литературе появились данные о том, что статины способны уменьшать дисфункцию эндотелия, вызванную гипергомоцистемией, что может рассматриваться как еще один, неизвестный ранее, нелипидный эффект статинов [20].

В связи с вышесказанным представляется интересным изучить степень выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией в зависимости от уровней ГЦ плазмы крови, а также оценить влияние симвастатина на функциональное состояние эндотелия у этих больных.

Цель нашего исследования – изучить липидные и нелипидные эффекты симвастатина (симвастола): его влияние на показатели липидного спектра, функционального состояния эндотелия, агрегационной способности тромбоцитов, а также на уровни фибриногена и ГЦ у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включено 20 мужчин, больных ИБС. Критерии включения в исследование: наличие документированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз), уровень общего холестерина (ОХС) более 5 ммоль/л, содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 3 ммоль/л, концентрация триглицеридов (ТГ) не более 3,5 ммоль/л. Диагноз ИМ у всех больных верифицирован на основании клинических и анамнестических данных, данных эхокардиографии, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей. Пациенты включались в исследование не ранее чем через 6 мес после развития ИМ.

Все больные получали симвастатин (симвастол, “Тедон Рихтер-Рус”) в дозе 10–20 мг в сутки. Длительность терапии составила 6 нед. Пациенты обследовались до начала и после завершения терапии. Тем больным, у которых через 3 нед от начала терапии уровень ХС ЛПНП не достигал 3 ммоль/л, дозу препарата увеличивали до 20 мг в сутки.

Уровень фибриногена плазмы крови оценивали с помощью гравиметрического метода (Т.В.Вавилова и соавт., 1999).

Показатели липидного обмена у больных ИБС на фоне терапии симвастолом

Показатель	До терапии	На фоне терапии (через 6 нед)	Достоверность различий (p)
ОХС, ммоль/л	6,3±0,1	5,2±0,1	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,1	3,0±0,1	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,06	1,4±0,1	Нд.
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,7±0,06	0,7±0,07	Нд.
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,1	1,4±0,1	Нд.
КА	3,9±0,3	2,7±0,2	0,001

Примечание. Нд. – недостоверно. КА – коэффициент атерогенности.

Количество десквамированных эндотелиоцитов плазмы крови определялось методом J.Hladovec (1978).

Агрегационная способность тромбоцитов определялась спектрофотометрическим методом по J.Born в модификации O'Brein (1968) на анализаторе агрегации тромбоцитов AT-02. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовался раствор аденозиндифосфата в концентрациях 1×10^{-5} и 1×10^{-6} .

Уровень ГЦ плазмы крови определялся методом хроматографического анализа со структурным детерминированием.

Эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией (D.Celermaier и соавт., 1992).

Толщина комплекса интима – медиа общей сонной артерии определялась доплерографическим методом. Ультразвуковые исследования выполнены на ультразвуковом аппарате Vingmed 800 CFM Sonotron.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистических пакетов Statistica ver.5.5 и SPSS ver.10.5.

Результаты

Показатели липидного обмена у больных ИБС, включенных в исследование, представлены в таблице. Среднее значение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии было значительно ниже нормы и составило $3,5 \pm 1,3\%$. У здоровых мужчин этот показатель более 10% [1]. Уровень фибриногена у обследованных пациентов в пределах нормальных значений – $3,1 \pm 0,2$ г/л. Средний уровень ГЦ плазмы у этих больных до начала терапии был высоким – $18,1 \pm 2,0$ мкмоль/л. По данным литературы, нормальными значениями гомоцистеина принято считать его уровень от 5 до 15 мкмоль/л [18].

Количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов у больных ИБС было достоверно больше, чем у здоровых мужчин, и составило $7,4 \pm 0,9$ кл/100 мкл, в норме этот показатель колеблется от 2 до 4 кл/100 мкл [1].

На фоне приема симвастола наблюдалось достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности. Уровни ТГ, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) практически не изменились. Изменения показателей липидного спектра на фоне терапии симвастолом представлены в таблице.

Пяти из 20 пациентов через 3 нед от начала терапии доза препарата была увеличена до 20 мг в сутки. За 6 нед терапии у 11 больных достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП (менее 3,0 ммоль/л) и у 6 пациентов отмечено снижение ЛПНП без достижения целевого уровня.

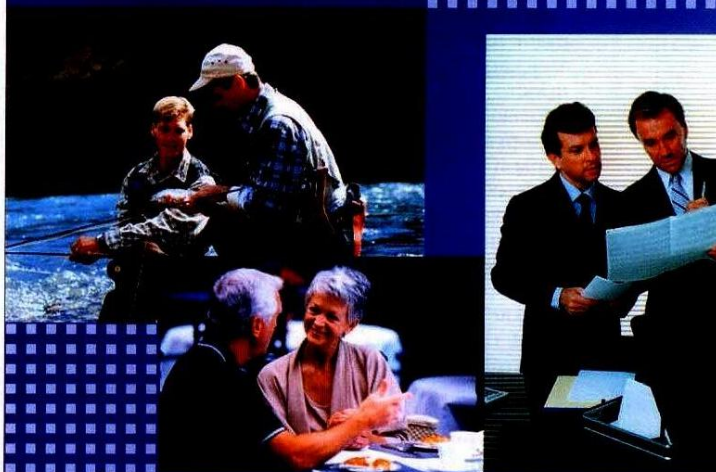
За время терапии отмечалась хорошая переносимость препарата, ни у одного из больных не наблюдалось каких-либо побочных эффектов.

Терапия симвастолом сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия, достоверно снизилось количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов с $7,4 \pm 0,9$ до $5,9 \pm 0,6$ кл/100 мкл ($p=0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с $3,5 \pm 1,3$ до $6,7 \pm 2,1\%$, достоверно снизился уровень фибриногена с $3,1 \pm 0,2$ до $2,8 \pm 0,2$ г/л ($p=0,03$). Кроме того, на фоне приема препарата отмечалось достоверное снижение агрегационной активности тромбоцитов: максимальной скорости агрегации ($V_{\max}$) с $0,23 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03\%/с$ ($p=0,04$) и максимальной интенсивности агрегации с $56,7 \pm 7,8$ до $27,0 \pm 5,1\%$ ($p=0,03$). После завершения терапии достоверных изменений уровня ГЦ не наблюдалось.

Кроме того, при проведении корреляционного анализа установлены положительные корреляционные связи между уровнем ГЦ и $V_{\max}$ тромбоцитов ($r=0,54$; $p=0,02$), уровнем ГЦ и уровнем фибриногена крови ($r=0,49$; $p=0,03$), а также отрицательная корреляционная связь между уровнем ГЦ и ЭЗВД плечевой артерии ($r=-0,57$; $p=0,025$).

СИМВАСТОЛ®

Симвастатин, таблетки покрытые оболочкой по 10 и 20 мг



Жизнь на без «СТО»!

- Быстрое достижение целевого уровня холестерина при гиперлипидемии и ИБС.
- Замедление прогрессирования коронарного атеросклероза.
- Профилактика инфаркта миокарда.
- Профилактика инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения.
- Снижение риска общей смертности.



ЗАО ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС

Московский офис: 123001, г. Москва, Б. Козихинский, д. 27, стр. 1

Тел./факс: (095) 299 4083, 926 5099

Фармацевтический завод: 140342, Московская обл.,

Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Тел./факс: (095) 788 8630

Обсуждение

В данной работе у 20 мужчин, больных ИБС, оценены показатели липидного спектра, функционального состояния эндотелия, агрегационная способность тромбоцитов и уровень ГЦ плазмы крови до начала и после завершения 6-недельной терапии симвастолом.

Функциональное состояние эндотелиального слоя сосудов играет ключевую роль в патогенезе атеросклеротического процесса. Эндотелий представляет собой не просто механический барьер между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой – это активная ткань, продуцирующая вазоактивные вещества, различные медиаторы и их ингибиторы, баланс между которыми защищает сосудистую стенку от повреждения. Эндотелий оказывает регулирующее действие на факторы роста, влияющие на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [25].

В норме эндотелиальные клетки препятствуют адгезии клеток циркулирующей крови к поверхности сосудов, а также обладают антитромботическими и фибринолитическими свойствами [16, 19, 22]. Кроме того, эндотелиальному барьеру принадлежит важная роль в транспорте и модификации липопротеинов [30, 32].

К главным вазоактивным субстанциям, выделяемым эндотелием, относится NO, который приводит к увеличению просвета артерий и артериол коронарного русла и соответственно коронарного кровотока. Дисфункция эндотелия и снижение его дилатирующей функции связаны прежде всего со снижением синтеза и выделения NO. Снижение ЭЗВД плечевой артерии, оцениваемое в пробе с реактивной гиперемией, свидетельствует о нарушении функции эндотелия и может быть обусловлено уменьшением синтеза NO в условиях гиперхолестеринемии [11, 26]. Наличие дисфункции эндотелия у больных ИБС с гиперхолестеринемией подтверждено и в нашей работе. У пациентов было выявлено снижение ЭЗВД, кроме того, у обследуемых обнаружено увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов, что, как известно, свидетельствует о повреждении эндотелия [3].

В настоящее время доказано, что повышенный уровень ГЦ (>15 мкмоль/л) является маркером атеросклеротического повреждения [24]. В работах разных исследователей обнаружено, что у пациентов с ИБС уровень ГЦ повышен по сравнению с группой контроля [28]; по данным W.Aronow и соавт. (1997), в группе больных ИБС уровень ГЦ был выше нормы, а также выше, чем в группе контроля, и составил 17 мкмоль/л [6]. В нашем исследовании у пациентов с ИБС исходный уровень ГЦ также был повышенным.

Роль ГЦ в повреждении эндотелия и процессе атерогенеза изучена не полностью, однако в клинических исследованиях, проведенных за последние годы, обнаружены проатерогенные эффекты гипергомоцистемии. Показано, что снижение уровня ГЦ приводит к достоверному улучшению ЭЗВД [7, 36]. Установлено, что ГЦ влияет на выработку тромбопластина, его ингибитора, регулирующих свертывание крови, а также на образование комплекса тромбин – антитромбин [23]. При гипергомоцистемии выявлены усиление синтеза холестерина в клетках печени, а также активация перекисного окисления липидов [20, 33].

По данным R.Norpins и соавт. (1995 г.), ГЦ ускоряет развитие атеросклероза с помощью *непосредственного токсического действия на эндотелий сосудов, усиления адгезии тромбоцитов, неблагоприятного воздействия на факторы свертывания крови* [17].

В пользу того, что повышение уровня ГЦ может быть связано с дисфункцией эндотелия, говорят и результаты проведенного исследования. У всех пациентов с гипергомоцистемией была снижена ЭЗВД, а количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов повышено. Кроме того, влияние гипергомоцистемии на функциональное состояние эндотелия подтверждается нали-

чием отрицательной корреляционной связи между уровнем ГЦ и ЭЗВД плечевой артерии.

Данный факт можно объяснить тем, что ГЦ – это аминокислота с высокой прооксидантной активностью, которая очень быстро окисляется в плазме крови с образованием свободных радикалов, токсичных для эндотелия, кроме того, процесс окисления ГЦ способствует окислению ЛПНП. Установлено, что ГЦ реагирует с NO, переводя его в форму пероксинитритов, не обладающих вазодилатирующими свойствами, в результате чего нарушается сосудорасширяющая функция эндотелия [21]. Установлено также, что ГЦ различными путями понижает биодоступность NO, нарушая его синтез и активность. Так, по данным G.Starkerbaum и соавт. (1986), свободные радикалы кислорода, возникающие при окислении ГЦ, влияют на катаболизм NO [31].

Для гипергомоцистемии характерна гиперкоагуляция, которая является прямым следствием оксидативного стресса, инициированного ГЦ.

Доказано, что ГЦ оказывает как непосредственное влияние на систему гемостаза и гладкомышечные клетки сосудов, так и опосредованное, повреждая эндотелиоциты. Повреждение эндотелия, индуцированное гипергомоцистемией, сопровождается активацией зависимого от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [15, 34].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что ГЦ увеличивает прокоагулянтную активность тромбопластина, ингибирует экспрессию тромбомодулина на поверхности клеток и активирует протенин С, а также активирует V фактор и подавляет антикоагулянт сульфат-гепарин, кроме того, ГЦ непосредственно активирует агрегацию тромбоцитов с участием тромбоксана и повышает активность тромбина [8].

В связи с этим в данной работе мы оценили агрегационную способность тромбоцитов у больных ИБС. Установлена положительная корреляционная зависимость уровня ГЦ от агрегационной активности тромбоцитов, что подтверждает связь гипергомоцистемии с нарушением агрегации тромбоцитов.

Таким образом, результаты данной работы подтверждают, что повышение концентрации ГЦ в плазме крови оказывает повреждающее действие как на эндотелий сосудов, так и на систему свертывания крови, создавая условия для атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного тромбообразования.

В исследовании H.Li и соавт. (2002), выполненном на культуре клеток эндотелия человека, получены доказательства непосредственного влияния ГЦ при условии повышенной концентрации его в культуральной среде на синтез и обмен холестерина [20]. Показано, что ГЦ стимулирует экспрессию ГМК-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы могут оказывать положительный эффект у больных с гипергомоцистемией [27]. Понимание этих процессов может расширить показания к применению статинов, но работ, посвященных этому вопросу, в настоящее время недостаточно.

В данном исследовании мы оценили влияние симвастатина на показатели функционального состояния эндотелия, агрегационной активности тромбоцитов, уровень ГЦ и показатели липидного обмена. Действительно, терапия этим препаратом оказывала не только гиполипидемический эффект, но и сопровождалась значительным улучшением функционального состояния эндотелия: увеличением ЭЗВД, снижением уровня фибриногена и количества циркулирующих эндотелиоцитов, а также уменьшением агрегационных свойств тромбоцитов [10, 13, 29]. Это может быть объяснено тем, что статины способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтазы, уменьшают уровень противовоспалитель-

ных цитокинов и снижают резистентность тромбоцитов к ингибирующему действию NO, которая наблюдается в условиях гиперхолестеринемии. Причем улучшение функционального состояния эндотелия произошло без значимого снижения уровня ГЦ. При этом терапия симвастолом хорошо переносилась, ни у одного из пациентов не было выявлено побочных эффектов, уровни трансаминаз на фоне терапии не изменились.

Выводы

1. Гипергомоцистемия ухудшает функциональное состояние эндотелия и агрегационную способность тромбоцитов.

2. Симвастал обладает хорошим гиполипидемическим действием и хорошей переносимостью.

3. У пациентов с повышенным уровнем ГЦ терапия симвастолом приводит к улучшению функционального состояния эндотелия и снижению агрегационной способности тромбоцитов без значимого снижения уровня ГЦ.

Литература

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебетом ишемической болезни в разном возрасте. Кардиология. 2001; 5: 26–9.
2. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов. РМЖ. 2001; 9: 13–4.
3. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. Клин. лаб. диагн. 2001; 1: 50–2.
4. Подзолков В.И., Булатов В.А., Можарова Л.Г. и др. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни – единый подход. РМЖ. 2003; 11: 28.
5. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск. РМЖ. 2001; 9 (9): 352–3.
6. Aronow WS, Abin C et al. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. Am J Cardiol 1997; 79: 1432–3.
7. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinemic subjects. Eur J Clin Invest 1999; 29: 659–62.
8. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins, 2002.
9. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II. J Hypertension 2005; 23: 233–46.
10. Chirkov YY, Hons ASH, Willoughby SR et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (7): 1851–7.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257–65.
12. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I. J Hypertension 2005; 23: 7–17.
13. Dobrucki LW, Kalinowski L, Dobrucki IT et al. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. Med Sci Monit 2001; 7 (4): 622–7.

14. Drexler H, Horning B. Endothelial dysfunction in human disease. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 51–60.
15. Hansrani H, Gillespie JL, Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 23: 3–10.
16. Hekman CM, Loskutov DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. Semin Thromb Hemost 1987; 13: 514–27.
17. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC et al. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effect of low folate in early familial coronary artery disease. Atherosclerosis Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1314–20.
18. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr 1999; 69: 482–9.
19. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. Hum Pathol 1987; 18: 234–9.
20. Li H, Lewis A, Brodsky S et al. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells. Circulation 2002; 105: 1037–43.
21. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. J Clin Invest 1996; 98: 5–7.
22. Machovich R. Choices among the possible reaction routes catalyzed by thrombin. Ann N Y Acad Sci 1986; 485: 170–83.
23. Marcucci R, Prisco D, Brunelli T et al. Tissue factor and homocysteine in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty. Thrombosis Haemostasis 2000; 83: 826–32.
24. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 1996; 2: 386–9.
25. Mombouli J-V, Vanboute PM. Endothelial Dysfunction: from physiology to therapy. J Moll Cell Cardiol 1999; 31: 61–74.
26. Motoyama T, Kourano H, Kugiyama K et al. Flow-mediated, endothelium dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. Amer H J 1997; 133: 263–87.
27. Ridker PM, Shih J, Cook TJ et al. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. Circulation 2002; 105: 1776–9.
28. Robinson K, Mayer EL et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate 1995.
29. Rosensen RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of pro-inflammatory cytokine production by pravastatin. Lancet 1999; 353: 983–4.
30. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M et al. Cell dysfunction in atherosclerosis and manifestation of coronary artery disease. Amer J Cardiol 1997; 79 (5A): 17–32.
31. Starkerbaum G, Harlam JM. Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. J Clin Invest 1986; 77: 1370–6.
32. Vogel HP. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: A review. Clin Cardiol 1997; 20: 426–32.
33. Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1263–6.
34. Welch MD, George N, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. The new England Journal of Medicine – Apr. 9, 1998; 1042–50.
35. Werstuck GH, Lentz GH, Dayal SR et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. J Clin Invest 2001; 107: 1263–73.
36. Woo KS, Chook P, Lofin YI et al. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 2002–6.