

УДК: 616.379-008.64:616.12-005.4-089:616.127-085:615.272.4

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, В УСЛОВИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

О.В. Шайтор¹, И.Н. Ворожцова², Ш.Д. Ахмедов¹, Ю.Г. Самойлова², Т.Г. Хрулёва²¹НИИ кардиологии СО РАМН, Томск²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

E-mail: shaitor.ov@sibmail.com

EFFECT OF STATINUM LIPID-LOWERING THERAPY ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

O.V. Shaytor¹, I.N. Vorozhtsova², Sh.D. Akhmedov¹, Yu.G. Samoylova², T.G. Khruleva²¹Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²Siberian State Medical University, Tomsk

Проведен обзор литературных источников, посвященных оценке терапевтического воздействия статинов и в частности аторвастатина на изменения микрососудистой циркуляции в миокарде у больных с ИБС, в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) после операции коронарного шунтирования (КШ). Представлены данные о патоморфологических изменениях миокарда у больных с ИБС, ассоциированной с СД 2, механизмах повреждения сосудистой стенки и положительных эффектах статинов, в частности способности восстанавливать функцию эндотелия и индуцировать неоангиогенез. Статины могут способствовать эффективному функционированию коронарных шунтов и восстановлению функции миокарда после КШ.

Ключевые слова: сахарный диабет, ИБС, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, морфология миокарда, статины.

A review of the literature devoted to the evaluation of therapeutic effects of statins, atorvastatin, and in particular to changes in microvascular circulation in the myocardium in patients with coronary artery disease, in combination with type 2 diabetes mellitus (DM 2) after coronary artery bypass grafting (CABG) is presented. The data on the pathological changes of the myocardium in patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes, the mechanisms of damage to the vessel wall and the positive effects of statins, in particular the ability to restore endothelial function and induce angiogenesis is given. Statins may contribute to the efficient functioning coronary bypass grafts and the restoration of myocardial function after CABG.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, insulin resistance, dyslipidemia, endothelial dysfunction, myocardial morphology, statins.

Сахарный диабет (СД) является неинфекционной эпидемией XXI в. В настоящее время СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [4, 16]. По данным ВОЗ, в настоящее время во всех странах мира насчитывается более 235 млн больных СД, из которых 80–90% составляют больные СД 2, а к 2025 г. число пациентов, страдающих СД, может увеличиться до 300 млн [10].

Увеличение распространенности и заболеваемости СД сопровождается, несмотря на применение новых технологий и лекарственных препаратов, высокой инвалидизацией и ранней летальностью вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5, 23, 31, 33, 55]. СД является весомым и независимым фактором риска развития атеросклероза [3, 15], при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает среди причин смерти “лидирующие позиции” [2, 5], которые этиопатогенетически преимуще-

ственно обусловлена атеросклеротическим поражением артерий коронарного бассейна [24, 39]. От острого инфаркта миокарда (ОИМ), включая повторный, умирают почти 45,4% больных [51].

Согласно данным Американской ассоциации сердца, в США 32 млн женщин страдают ИБС (по сравнению с 30 млн мужчин). В силу различных причин летальность у женщин выше, чем у мужчин. В США от ИБС ежегодно умирают более 0,5 млн женщин. Одновременно в странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к снижению смертности вследствие ИБС, что резко отличается от ситуации в России, где, напротив, наблюдается рост этого показателя. Абсолютные величины смертности в нашей стране – самые высокие в Европе. Летальность при ИБС в России в 7–8 раз выше, чем во Франции и Италии, превышая показатели смертности от

онкологических причин, включая рак молочной железы и шейки матки [25].

Методами световой и электронной микроскопии на материале интраоперационных биопсий проведено исследование структуры миокарда ушка правого предсердия 37 больных ишемической болезнью сердца, при этом были отмечены характерные патоморфологические изменения миокарда: фиброз, увеличивающийся с возрастом, а также липоматоз, имевший обратную корреляцию со степенью стеноза передней коронарной артерии (ПКА) и гипертрофические, дистрофические изменения кардиомиоцитов (КМЦ) по типу миолиза. Гипертрофия КМЦ усиливалась по мере увеличения стеноза ПКА и веса больных. Жировая дистрофия КМЦ отмечена у больных при сроках стенокардии незначительной длительности. Наличие в КМЦ миелоноподобных элементов было характерно для большинства больных с фракцией выброса левого желудочка более 38%. КМЦ в состоянии миолиза умеренной или значительной степени присутствовали в миокарде большинства больных ИБС [29].

В исследовании, проводимом Е.И. Соколовым и соавт. (2010), были обнаружены значительные изменения ишемического характера в миокарде при развитии абдоминального ожирения в рамках метаболического синдрома, связанные с дисбалансом между резко возросшими потребностями в кислороде и субстратах метаболизма гипертрофированных КМЦ со сниженным уровнем кровоснабжения. Выраженный интерстициальный склероз и жировая инфильтрация интерстиция миокарда также затрудняют диффузию кислорода и субстратов из многочисленных капилляров в рабочие клетки миокарда [27].

Отличительной особенностью морфологической характеристики межпредсердной перегородки у больных с фибрилляцией предсердий является наличие выраженной гипертрофии, жировой дистрофии кардиомиоцитов, диффузного липоматоза, распространенной лимфоцитарной инфильтрации стромы, очагового фиброза и дополнительных специализированных образований проводящей системы сердца в заднем и переднем перешейках [21].

Значительный вклад в формирование ишемических изменений у больных СД вносят эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза [15, 35, 41, 49, 54]. Окислительный стресс характеризуется повышенным образованием свободных радикалов, которые являются высоко реактивными нестабильными химическими соединениями [12, 36], повреждающими сосудистую стенку с последующим развитием микро- и макроангиопатий [9]. Возникающее при оксидативном стрессе снижение синтеза эндогенного оксида азота за счет его связывания вторичными липидными радикалами уменьшает эндотелийзависимую вазодилатацию, при этом происходит не только повышение АД, но и снижается активность многих гипотензивных и антиангинальных препаратов [14, 45, 52].

При формировании атеросклеротической бляшки происходит нарушение эндотелиальной выстилки сосудистой стенки как за счет механического повреждения, так и в результате воспаления воздействия токсических

факторов, цитокинов и др., формирования эндотелиальной дисфункции вследствие метаболических нарушений. На такой эндотелиальной стенке сосуда атеросклеротический процесс протекает значительно агрессивнее. Поэтому у больных СД 2 в сравнении с общей популяцией людей сопоставимого возраста и пола выявлено значительно большее количество факторов риска развития ССЗ [26].

По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания, в США у 69% больных сахарным диабетом выражены нарушения липидного обмена [53].

Согласно рекомендациям Американской коллегии врачей клинической практики, все пациенты с СД 2 должны принимать статины [8, 30]. Положительные эффекты статинов, обусловленные воздействием на морфологию и выраженность коронарного атеросклероза, проявляются в прекращении прогрессирования атеросклероза, его частичном обратном развитии, ведущем к увеличению диаметра стенозированной артерии. Если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гиполипидемии требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плеiotропные эффекты развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние [7]. При изучении морфологических и иммуногистохимических показателей миокарда у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию симвастатином с ИБС, ассоциированной с СД 2 и без него, было выяснено, что у больных с ИБС в сочетании с СД 2 достоверно более значимо выражена эндотелиальная дисфункция микрососудистого русла в миокарде, больше закрытых капилляров и меньше инсулиновых рецепторов, чем у пациентов с ИБС без СД типа 2 как до, так и после аортокоронарного шунтирования [22].

Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25–40% коронарной смертности, на 26–36% уменьшает риск развития ишемических событий (“4S”, “HPS”, “AFCAPS/TexCAPS”, “WOSCOPS”, “CARE”, “LIPID”, “MIRACL”, “AVERT” и др.) [55]. При этом снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%) [37].

Lorenzo и соавт. (2000) представили экспериментальные данные по влиянию симвастатина на гипертрофию левого желудочка, вызванную у крыс, у которых был моделирован стеноз аорты. Было показано, что представитель статинов (симвастатин), влияя на регуляцию экспрессии митохондриального РНК и синтез белка митохондриальных клеток, предотвращает развитие гипертрофии левого желудочка, непосредственной предпосылкой которого является снижение давления в левом желудочке сердца, во время диастолы [6].

Статины влияют на ангиогенез путем воздействия на продукцию белка Akt и В киназ, Ras, Ras гомолога, интерлейкина-18. И, напротив, статины могут обладать проангиогенным эффектом, воздействуя на эндотелиальную продукцию оксида азота, продукцию оксида азота, стимуляцию ЭФР, снижение активности эндотелиального оксида азота [38]. Статины стимулируют неоангиогенез, о чем

свидетельствует усиленная стимуляция роста предшественников эндотелиальных клеток, из которых формируются эндотелиальные клетки. Этот процесс является инициальным при развитии коллатералей [18].

Есть все основания говорить о класс-эффекте статинов, прошедших испытания в рандомизированных исследованиях. Уникальные фармакодинамические свойства статинов позволяют ожидать на фоне их применения улучшения ближайших и отдаленных клинических исходов хирургической реваскуляризации миокарда [17].

Плейотропные эффекты статинов заключаются в их положительном влиянии на функцию эндотелия, антиишемическом действии, антиоксидантном эффекте. Кроме того, отмечены противовоспалительные свойства, статины обладают антитромботическим действием, выражено положительное влияние на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшение апоптоза, развитие гипертрофии миокарда, фиброза [8]. Наряду с эффективным и безопасным гиполипидемическим действием, статины обладают еще целым рядом доказанных дополнительных полезных эффектов: снижение показателей оксидативного стресса – продуктов перекисного окисления липидов; противовоспалительный; цитопротективный; эндотелийрегулирующий; снижение уровня гомоцистеина; уменьшение электрической гетерогенности миокарда; улучшение морфофункциональных характеристик левого желудочка; уменьшение жесткости сосудистой стенки [1, 11, 13, 19, 28, 34, 46].

Улучшение функции эндотелия на фоне приема статинов реализуется двояко: опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [40, 42]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах, и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [47].

Одним из важных свойств эндотелия является его барьерная функция, предупреждающая проникновение липидов, микробов в сосудистую стенку. Так, под влиянием симвастатина у животных с наследственной гиперхолестеринемией происходило достоверное снижение проникновения синей краски Эванса через эндотелий грудной и брюшной аорты, снижалась также возможность проникновения через эндотелий окисленных ЛПНП. Уровень холестеринемии у кроликов под влиянием лечения снижался, но недостоверно; не наблюдалось также значительной регрессии атеросклеротических бляшек [32].

В проведенном анализе исследования Treating to New Targets (TNT) подтверждена необходимость достижения как можно более низких значений ХС ЛПНП у больных после коронарного шунтирования. В группе интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут зарегистрирована достоверно меньшая частота ССО [56].

В одном из крупных фармако-эпидемиологических

исследований PHARMO study (2006), проведенном в Голландии, сравнивали различия в частоте случаев госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий (смертельных и не смертельных) при ИБС и инсультах у пациентов, принимавших различные статины (розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин). Так, 76147 пациентов из базы данных института PHARMO, ранее не получавших статины и не имевших сердечно-сосудистых событий в предшествующем году, наблюдали до 2 лет (средняя продолжительность терапии составила 11 мес.). У пациентов, принимавших розувастатин, частота госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий была ниже на 28% (соотношение шансов – 0,72; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,56–0,94), чем у пациентов принимавших другие статины [43]. Данная информация была подтверждена в исследовании JUPITER, которое было досрочно прекращено в 2008 г. в связи с явным преимуществом розувастатина по сравнению с плацебо в отношении снижения ССЗ и смертности среди лиц с повышенным уровнем С-реактивного белка. Крестор (розувастатин кальция) в дозе 20 мг продемонстрировал значительное снижение числа крупных сердечно-сосудистых событий (определенных в этом исследовании как комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта, артериальной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистой смерти) на 44% по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$) среди мужчин и женщин с повышенным уровнем СРБ (С-реактивного белка) и низким или нормальным уровнем холестерина [50].

В исследовании – IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering, 2005) проведено сравнение эффективности двух стратегий гиполипидемической терапии (высокой дозы аторвастатина против обычной дозы симвастатина) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В исследование включено 8888 пациентов (до 80 лет), перенесших инфаркт миокарда, из них 4439 больным назначался аторвастатин в дозе 80 мг/сут, остальные 4449 пациентов получали симвастатин в дозе 20–40 мг/сут. Длительность наблюдения составила в среднем 4,8 года (1999–2005 гг.). Через 4,8 года наблюдения уровень холестерина ЛПНП оказался существенно ($p < 0,001$) ниже в группе аторвастатина (81 мг/дл) в сравнении с группой симвастатина, где этот показатель составил 104 мг/дл. Существенных различий по частоте развития основных коронарных событий (не фатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с успешной реанимацией, коронарная смерть) не наблюдалось: в группе интенсивной статинотерапии этот показатель составил 9,3 против 10,4% в группе пациентов, получавших симвастатин (отношение рисков 0,89; $p = 0,07$). При этом в группе аторвастатина частота нефатального инфаркта миокарда составила 6,0 против 7,2% в группе симвастатина (отношение рисков 0,83; $p = 0,02$) [48].

Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток являются ключевыми процессами в атерогенезе, патогенезе рестеноза после ангиопластики коронарных артерий, окклюзии венозных шунтов после операции коронарного шунтирования и васкулопатии трансплантата

у больных после пересадки сердца. Исследования *in vitro* показали, что симвастатин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию. Результаты исследования *in vivo* показали, что симвастатин препятствует гиперплазии интимы в экспериментальной модели пролиферации интимы у кроликов с нормальным содержанием холестерина в крови [32].

Таким образом, в настоящий момент нет полных данных о влиянии статинов, и в частности аторвастатина, на функцию эндотелия и морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД типа 2, после реваскуляризации. Разработка морфологических критериев состояния кардиомиоцитов и микроциркуляторного русла миокарда у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 на этапе подготовки к операции аортокоронарного шунтирования, возможно, позволит прогнозировать функционирование коронарных шунтов в отдаленном послеоперационном периоде у конкретного пациента и предотвращать возможность закрытия коронарных шунтов путем назначения определенной липидкорректирующей терапии.

Литература

- Адашева Т.В. Российский опыт применения Вазилипа // Медицинский совет. – 2009. – № 1. – С. 3–4
- Алесева Г.Н., Журавлева М.В., Сапельникова Э.Р. Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2005. – Т. 13, № 6. – С. 9.
- Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь “взрывающихся” бляшек // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 1, № 10. – С. 4.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. – М., 2003. – С. 7.
- Анциферов М.Б., Староверова Д.Н. Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2003. – № 27. – С. 6.
- Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 411.
- Аронов Д.М. Как эффективно применять статины // Медицинский совет. – 2007. – № 1. – С. 41–51.
- Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Медицинские новости. – 2004. – № 3. – С. 59–66
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета // Клиническая эндокринология. – 2008. – № 2. – С. 4–6
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – С. 511.
- Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология. – 2004. – № 8. – С. 96–104.
- Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 6.
- Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 14–26.
- Дедов И.И. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете: пособие для врачей. – 2003. – 40 с.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: Универсум паблишинг. – 2003. – С. 20.
- Демидова Т.Ю. Актуальные проблемы оптимизации и индивидуализации управления сахарным диабетом 2 типа // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 7.
- Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2008. – Т. 16, № 11. – С. 12–14.
- Ермолина В.Я. Место статинов в клинической практике кардиолога // Ремедиум Приволжье. Кардиология. – 2008. – С. 6.
- Задионченко В.С. Особенности гиполипидемического и некоторых плейотропных эффектов симвастатина // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 69.
- Журавлева М.В., Сапельникова Э.Р. Гиполипидемическая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2005. – Т. 13, № 6. – С. 9.
- Митрофанова Л.Б., Платонов П.Г. Морфология межпредсердной перегородки и межпредсердных соединений у больных с фибрилляцией предсердий: диссертация. – 2002.
- Мотрева А.П. Результаты операции АКШ у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в проспективном наблюдении: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 134 с.
- Погожева А.В., Дербенева С.А. Диетологическая коррекция гиперхолестеринемии // Лечащий врач. – 2009. – С. 9.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации ВНОК / секция атеросклероза ВНОК. – М., 2004. – 36 с.
- Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 54–58.
- Северина А.С., Галицина Н.А., Парфенова Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макроангиопатий: руководство для врачей. – 2007. – С. 4–20.
- Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Морфологическая характеристика миокарда при метаболическом синдроме // Медицинский справочник. Кардиология. – 2010. – С. 5–6.
- Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2001. – Т. 9, № 9. – С. 35.
- Сухачева Т.В., Егорова И.Ф., Серов Р.А. Морфологические особенности миокарда правого предсердия больных ишемической болезнью сердца // Бюл. научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2005. – Т. 6, № 5. – С. 13–19.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Федеральная целевая программа. – 2009. – С. 45.
- Шальнова С.А., Деев А.Д. Использование аторвастатина и симвастатина в клинической практике у пациентов высокого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 63–67.
- Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктаз. – М.: Реафарм, 2003. – 112 с.
- Шестакова М.В. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе: методич. указания. – 2004. – 59 с.
- Цветкова О.А. Гиполипидемическая терапия симвастатином

- // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 6.
35. Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. – 2004. – С. 48–52.
36. Ames B.N. Supplements and tuning up metabolism // J. Nutr. – 2004. – [Vol.] 134 (11). – P. 3164S.
37. Assman G., Shculte H. The prospective cardiovascular Munster study, prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in women with systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 2001. – No. 14. – P. 9–17.
38. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H. et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. – 2008. – [Vol.] 48 (2). – P. 9.
39. Bhatt D.L., Topol E.J. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial // Am. Heart J. – 2004. – [Vol.] 148 (263). – P. 8.
40. Brouet A., Sonveaux P., Dessy C. et al. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins // Circ. Res. – 2001. – [Vol.] 89 (866). – P. 73.
41. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – [Vol.] 23. – P. 168–175.
42. Feron O., Dessy C., Desager J.P. et al. Hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance // Circulation. – 2001. – [Vol.] 103 (113). – P. 8.
43. Goettsch W., Heintjes E., Kastelein J. et al. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study // Pharmacoeconom. Drug Saf. – 2006. – [Vol.] 15. – P. 435–43.
44. Jakobisiak M., Golab J. Potential antitumor effects of statins (Review) // Int. J. Oncol. – 2003. – [Vol.] 23 (4). – P. 69.
45. Levy A.P., Friedenberg P., Lotan R. et al. The effect of vitamin therapy on the progression of coronary artery atherosclerosis varies by haptoglobin type in postmenopausal women // Diabetes Care. – 2004. – [Vol.] 27. – P. 925–930.
46. Libby P., Aikawa M. Mechanism of plaque stabilization with statins // Am. J. Cardiol. – 2003. – [Vol.] 20. – P. 4–8.
47. Lefer D.J., Scalia R., Jones S.P. et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemiareperfusion injury // FASEB J. – 2001. – [Vol.] 15 (1454). – P. 6.
48. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – P. 2437–2445.
49. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes // Diabetes Care. – 2009. – [Vol.] 32. – P. 528–530.
50. Ridker P., Danielson E., Francisco A.H.F. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Eng. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.
51. Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack – 2008 // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – [Vol.] 25 (5). – P. 457–507.
52. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? // Circulation. – 2002. – [Vol.] 105. – P. 2107–2111.
53. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J. et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure // Eur. Heart J. – 2000. – [Vol.] 21. – P. 1368–1375.
54. Walter D.H., Fichtlscherer S., Britten M.B. et al. Initiation of statin therapy immediately after stent implantation: profound benefit in patients with acute coronary syndromes (Abstr.) // J. Circulation. – 2000. – P. 244.
55. Wang J., Randall S., Stafford J. et al. Randomized clinical trials and recent patterns in the use of statins // Am. Heart J. – 2001. – [Vol.] 141 (6). – P. 957–963.
56. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment options // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – [Vol.] 51 (2). – P. 93–102.

Поступила 12.08.2011