

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА РЕГРЕСС АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ШЕСТИМЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.Т. Тепляков, М.Л. Дьякова, И.Н. Ворожцова, И.А. Астанина, С.Н. Шилов

ГУ «НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН»

Изучена эффективность симvastатина во вторичной профилактике атерогенной гиперхолестеринемии и эндотелиальной дисфункции у 20 больных ИБС, перенесших стентирование стенозированных коронарных артерий (КА), в процессе 6-месячного проспективного наблюдения. У 17 (85%) пациентов диагностировалась эндотелиальная дисфункция, из них у 6 (30%) при проведении исследования регистрировалась вазоконстрикторная реакция, при этом потокзависимая вазодилатация в среднем по группе составила $3,4 \pm 2,6\%$. Курсовая 6-месячная терапия симvastатином в индивидуально подобранной дозе обеспечивала эффективную коррекцию гиперхолестеринемии и регресс симптомов коронарной недостаточности. Показано положительное влияние симvastатина на функциональную активность эндотелия, возрастающее с увеличением продолжительности приема препарата. Через 6 мес. терапии произошло увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 174% ($p < 0,001$), чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий возросла на 138% ($p < 0,05$). Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД) на фоне терапии статинами достоверно не изменялась. Не выявлено взаимосвязи между степенью снижения уровня холестерина и его атерогенных фракций и степенью увеличения ЭЗВД на фоне приема симvastатина. В большинстве случаев у больных ИБС, с сопутствующей атерогенной гиперхолестеринемией определяется дисфункция эндотелия, являющаяся одним из факторов риска развития рестенозов после эндоваскулярных вмешательств. Длительный прием симvastатина обеспечивает не только коррекцию нарушений липидного обмена, но и способствует уменьшению симптомов коронарной недостаточности после стентирования КА и нормализации функциональной активности эндотелия.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что нарушения липидного профиля играют важную роль в развитии коронарного атеросклероза в целом и при ИБС в частности [3]. Всеми признается крайне неблагоприятное ассоциирование атерогенной дислипидемии с гиперхолестеринемией холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипертриглицеридемией, со сниженным уровнем антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) с основными факторами риска ИБС: курением, наличием АГ, СД типа 2, атеросклерозом периферических артерий, мужского пола и постменопаузального периода у женщин. При таких клинических состояниях течение ИБС часто носит неблагоприятный характер с большой частотой тяжелого стенозирующего коронарного атеросклероза, высокой инвалидизацией и летальностью [6].

Атеросклероз – хроническая, системная патология с фокусными поражениями различных сосудистых бассейнов. Точные механизмы, обуславливающие развитие сосудистой патологии той или иной локализации, пока не известны. Системные и локальные проявления болезни могут меняться в зависимости от стадии, локализации и факторов, воздействующих на целостность сосудистой стенки.

Эндоваскулярные коронарные вмешательства (баллонная дилатация, стентирование), получившие широкое распространение в последнее время, обеспечивают восстановление просвета КА в месте локального сужения ее атеросклеротической бляшкой. Эффект вмешательства ограничен дискретным сегментом КА, тогда как патологический процесс коронарного атеросклероза является рассеянным. Современная стратегия лечения ИБС, кроме реваскуляриза-

ции ишемизированного миокарда, включает дополнительные терапевтические подходы, например, такие как интенсивная холестеринснижающая терапия, которая может остановить генерализацию и прогрессирование болезни и снизить риск смерти или инфаркта миокарда [8]. Вместе с тем роль статинов в предотвращении рецидивов стенокардии и рестенозов КА после эндоваскулярных процедур, в частности стентирования, не вполне ясна. В сравнительно раннем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании флувастатина на предотвращение коронарного рестенозирования после баллонной ангиопластики (FLARE), отсутствовало влияние статина на частоту рестенозов после ангиопластики [15]. Аналогичные данные получены в исследовании PREDICT с правастатином [9] и в исследовании, выполненном в России И.Е. Чернышевой с соавторами [7]. В других, сравнительно немногочисленных исследованиях, в частности с использованием стентов, убедительно продемонстрирован положительный эффект статинов в предотвращении рестенозирования КА после имплантации стентов [13, 16, 17].

Атеросклероз, и в том числе коронарный атеросклероз, может манифестировать эндотелиальной дисфункцией в очень ранней стадии болезни [8]. В последние годы многие исследователи склонны считать эндотелиальную дисфункцию одной из важных причин рестенозирования после эндоваскулярного вмешательства за счет снижения вазодилатационного резерва и нарастания вазоконстрикции, дефицита синтеза основного регулятора функции эндотелия – NO. Нарушение баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией инициирует множество процессов, которые поддерживают или усиливают атеросклероз; они включают повышение проницаемости эндотелия, агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и выработку цитокинов [14]. Показано, что сниженная вазодилатация плечевой артерии с аномальным эндотелиальным ответом на различные стимулы и контролируемые фармакологические воздействия, например ингибиторами АПФ, коррелируют с высоким кардиоваскулярным риском, который часто ассоциируется с нарушениями липидного обмена, стенозирующим коронарным атеросклерозом, постинфарктной дисфункцией миокарда, сахарным диабетом (СД), АГ и ХСН [2, 4]. В настоящее время большое значение придается верификации эндотелиальной дисфункции на различные стимулы с использованием эндотелийзависимого расслабления сосудов в

качестве маркеров риска опасных для жизни больного человека сердечно-сосудистых событий, а также для объективной и надежной оценки эффективности и безопасности научно обоснованной фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – изучение эффективности ингибитора ГМК КоА – редуктазы симвастатина во вторичной профилактике атерогенной гиперхолестеринемии и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС, перенесших стентирование стенозированных КА, в процессе 6-месячного проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытом проспективном клинически контролируемом исследовании наблюдали 20 больных ИБС с умеренной гиперхолестеринемией, мужского пола, в возрасте $56,5 \pm 2,1$ года, перенесших стентирование КА. Большинство из них (90%) перенесло ИМ, давностью более 6 мес. и страдали стенокардией напряжения II–III ФК по Канадской классификации и ХСН II ФК по NYHA. Критериями включения в исследование было наличие стенозирующего коронарного атеросклероза, документированного данными коронароангиографии, скорректированного эндоваскулярной реваскуляризацией – стентированием (табл. 1). Пациентам дополнительно к основной терапии назначался симвастатин (симвакол, фирма «TEVA», Израиль) в дозе от 2,5 до 20,0 мг в сутки, в зависимости от показателей липидного спектра. Больные обследовались исходно и через 1, 3 и 6 мес. после начала терапии.

Для оценки эффективности холестеринснижающей терапии определяли показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, индекс атерогенности (ИА). В качестве маркеров возможных побочных действий статинов исследовалось содержание в крови трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК).

Исследование функции эндотелия проводили в утреннее время – с 8 до 10 ч. Использовали эхолокацию высокого разрешения и доплерографию плечевой артерии [10] до и после временной окклюзии артерии манжетой тонометра и сублингвального приема 1 мг нитроглицерина. Локация плечевой артерии с визуализацией ее внутреннего диаметра осуществлялась в средней трети плеча. Регистрация эхограмм в В-режиме ЭхоКГ и спектра потоков крови по-

Таблица 1

Клинико-ангиологическая характеристика обследованных больных

Показатели	Кол-во пациен- тов (n=20)	Доля пациентов, %
Возраст, годы	56,5±2,1	
Длительность ИБС, мес.	56,2±12,4	
Стенокардия напряжения, ФК		
I	1	5
II	15	75
III	4	20
ИМ в анамнезе	18	90
Q-ИМ	10	50
Повторный ИМ	5	25
Гипертоническая болезнь I–II ст.	20	100
Сахарный диабет 2 типа	4	20
Нарушение толерантности к углеводам	4	20
Курение	18	90
Ожирение	9	45
Стенозированные артерии		
ЛКА, ствол	3	15
ПНА	15	75
ПКА	12	60
ОА	12	60
Кол-во стенозированных КА		
одна	7	35
две	10	50
три	3	15
Стентирование	20	100
Кол-во стентов	1,8±0,3	
Время после стентирования, мес.	19,3±6,0	
КШ в анамнезе	7	35

средством импульсно-волновой доплерографии осуществляли на аппарате «Aloka SSD-5500 SV» в течение первых 15–30 с после декомпрессии манжетки манометра (реактивная гиперемия – отражающая ЭЗВД и через 5 мин после сублингвального приема нитроглицерина ЭНВД).

Определялись следующие показатели: пиковая систолическая скорость (PSV), средняя линейная скорость кровотока (MVEL), объемная скорость кровотока (FV), диаметр артерии (D).

Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычислялось (в соответствии с Пуазейлевской версией течения жидкости) по формуле: $\tau = 4\mu V/D$, где μ – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока; D – диаметр артерии.

Способность артерии к вазодилатации (K) рассчитывали по формуле: $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta \tau/\tau_0)$. Согласно данным литературы, при нормальном состоянии функции эндотелия плечевой артерии принято считать ее дилатацию в фазу реактивной гиперемии (РГ) более чем на 10% от исходного диаметра артерии [10]. Исходя из этого в нашем исследовании меньшее значение увеличения внутреннего диаметра артерии или вазоконстрикцию интерпретировали как эндотелиальную дисфункцию.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. При анализе использовали методы непараметрической статистики, поскольку большинство показателей

не подчинялись нормальному распределению или были категориальны. Для оценки различий между показателями, полученными в динамике терапии, в одной и той же группе пациентов, применяли критерий Уилкоксона для парных сравнений. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между признаками оценивался критерий корреляции Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех пациентов диагностировалась умеренно выраженная атерогенная гиперхолестеринемия. В среднем по группе уровень ОХС составил $6,35 \pm 0,39$ ммоль/л, при этом ТГ и ХС ЛПНП оказались повышенными до $2,1 \pm 0,4$ и $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно. ХС ЛПВП в целом по группе находился в пределах нормальных значений – $1,11 \pm 0,1$ ммоль/л. Однако ИА, интегрально отражающий процесс атеросклероза, был увеличен до $4,01 \pm 0,40$ у.е.

На фоне приема симвастатина уже через 1 мес. отмечена положительная динамика липидного спектра в виде снижения уровня ОХС на 22,8% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП на 31% ($p < 0,05$), уровень ТГ имел тенденцию к снижению на 14,3%, также ИА уменьшился на 37,7% ($p < 0,05$). Сопоставимые результаты были получены и через 3 мес. приема препарата. Гиполипидемическая эффективность симвастатина со временем приема препарата возрастала. Через 6 мес. терапии был достигнут целевой уровень ОХС – 4,5 ммоль/л, при этом содержание ТГ составило $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $2,7 \pm 0,2$ ммоль/л,

ХС ЛПВП – $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л. ИА снизился до $2,58 \pm 0,40$ у.е. (табл. 2).

Одновременно с гиполипидемическим эффектом симвастатина отмечена также положительная динамика течения коронарной недостаточности. У пациентов, перенесших стентирование, на фоне 6-месячной терапии симвастатином уменьшилась частота приступов стенокардии с $1,4 \pm 0,7$ до $0,5 \pm 0,4$ в сутки – на 64,3% ($p < 0,05$) с одновременным снижением потребности в нитроглицерине на 64,3% ($p < 0,05$). Улучшению клинического состояния пациентов сопутствовало увеличение физической толерантности на 11% (с $94,8 \pm 20,7$ до $105,3 \pm 15,9$ Вт, $p < 0,05$) (рис. 1).

С целью контроля развития возможных побочных влияний и осложнений на фоне приема препарата регулярно контролировались биохимические показатели крови – уровень печеночных трансаминаз – АСТ, АЛТ, содержание КФК крови. Прием препарата не вызывал достоверного изменения этих показателей. В одном случае через 3 мес. приема симвастатина отмечено возрастание уровня КФК более чем в 3 раза выше нормальных значений, потребовавшее отмены препарата.

Перед назначением статинов у 17 пациентов (85%) диагностировалась эндотелиальная дисфункция, причем у 6 (30%) регистрировалась вазоконстрикторная реакция (уменьшение диаметра артерии на фоне пробы с РГ) с выраженным ограничением потокзависимой вазодилатации в среднем по группе до $3,4 \pm 2,6\%$. Регулярный прием симвастатина приводил к улучшению функциональной активности эндотелия. Через 1 мес. терапии количество пациентов с

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра на фоне приема симвастатина

Показатели	Исходно	Прием симвастатина, мес.					
		1		3		6	
		абс.	Δ , %	абс.	Δ , %	абс.	Δ , %
Общий холестерин, ммоль/л	$6,35 \pm 0,39$	$4,9 \pm 0,5$	22,8*	$4,9 \pm 0,3$	22,8*	$4,5 \pm 0,4$	29,1*
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	14,3	$1,9 \pm 0,4$	9,5	$1,6 \pm 0,3$	23,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,4$	31*	$2,9 \pm 0,2$	31*	$2,7 \pm 0,2$	35,7*
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,11 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	8	$1,1 \pm 0,2$	0,9	$1,1 \pm 0,2$	0,9
ИА, у.е.	$4,01 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$	37,7*	$2,8 \pm 0,4$	30,2*	$2,58 \pm 0,4$	35,7*

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями

эндотелиальной дисфункцией снизилось до 13 (65%), в том числе встречаемость вазоконстрикции в ответ на механический стимул сократилась до 4 (20%) случаев. В среднем по группе прирост диаметра артерии на фоне пробы с РГ составил $6,7 \pm 2,9\%$. Через 3 мес. регулярного приема симвастатина эндотелиальная дисфункция определялась у 12 (60%) пациентов, встречаемость вазоконстрикторной реакции составила 10%, показатель ЭЗВД возрос до $7,88 \pm 3,6\%$. На фоне 6-месячного приема симвастатина прирост диаметра плечевой артерии менее 10% встречался в 55% случаев, вазоконстрикторная реакция среди пациентов не отмечалась вообще, а ЭЗВД возросла до $9,3 \pm 1,7\%$, таким образом, фактически достигнув нормальных значений (рис. 2).

В норме вазодилатация плечевой артерии, вызванная нитроглицерином, по данным литературы, составляет 17–19% [1, 10]. В нашем исследовании ЭНВД плечевой артерии исход-

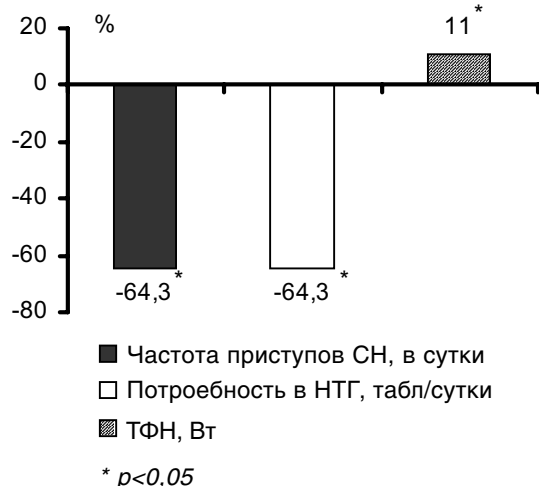


Рис. 1. Динамика клинических проявлений коронарной недостаточности на фоне 6-месячного приема симвастатина.

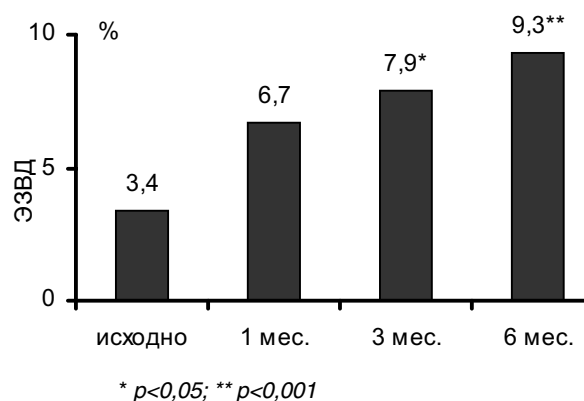


Рис. 2. Динамика ЭЗВД на фоне 6-месячной терапии симвастатином.

но, до назначения статинов, находилась в пределах нормальных значений – в среднем $18,2 \pm 5,6\%$. В дальнейшем, на фоне терапии симвастатином, не было отмечено достоверно значимых изменений этого показателя. Через 1 мес. наблюдения он составил $16 \pm 5,4\%$, через 3 мес. – $17 \pm 5,6\%$, через 6 мес. – $16,5 \pm 3,8\%$ (табл. 3).

Как известно, первичным фактором стимуляции эндотелия является увеличение напряжения сдвига, что может привести к ошибкам при сравнении результатов исследования функции эндотелия в динамике и в группах, когда у одних больных может значительно возрастать скорость кровотока и при этом не происходит достоверного изменения диаметра артерии, а у других может достоверно меньше изменяться диаметр артерии при сопоставимых скоростях кровотока. Для избежания такого рода ошибок нами рассчитывался унифицированный показатель К – «чувствительность плечевой артерии к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелий» [5] (табл. 4).

В нашем исследовании на фоне приема симвастатина произошло снижение напряжения сдвига на эндотелий в покое уже через 1 мес. на 34% ($p < 0,05$), через 3 мес. разница возросла до 34,7% ($p < 0,05$), а через 6 мес. до 40,9% ($p < 0,05$), подобным образом изменялось и напряжение сдвига эндотелия на реактивную гиперемию (табл. 4).

Однако, несмотря на снижение напряжения сдвига на эндотелий, происходило увеличение прироста диаметра плечевой артерии, которое возрастало со временем приема симвастатина. Исходно, при проведении пробы с РГ, диаметр артерии возрастал на $0,014 \pm 0,01$ см, через 1 мес. отмечена тенденция к увеличению этого показателя до $0,03 \pm 0,013$ см – на 114%, через 3 мес. диаметр артерии увеличивался на $0,035 \pm 0,01$ см – на 150%. Интегративный показатель К на фоне приема симвастатина также увеличивался с увеличением продолжительности приема препарата. Исходно этот показатель составил $0,07 \pm 0,1$, через 1 мес. наблюдалась тенденция к его увеличению на 57% – до $0,11 \pm 0,19$. В последующем он продолжал расти и через 3 мес. составил $0,126 \pm 0,2$ – больше исходных значений на 80% ($p < 0,05$), 6-месячная терапия симвастатином вызвала увеличение К на 138% ($p < 0,05$) – до $0,167 \pm 0,15$ (табл. 4).

Для установления возможной взаимосвязи между гиполипидемическим действием симвастатина и его положительным влиянием на функцию эндотелия нами был выполнен корреля-

Таблица 3

Эндотелийнезависимая вазодилатация на фоне 6-месячной терапии симвастатином

Показатели	Исходно	Терапия симвастатином, мес.					
		1		3		6	
		абс.	Δ, %	абс.	Δ, %	абс.	Δ, %
D ₀ , мм	4,16±0,24	4,37±0,23	5	4,38±0,41	5,3	4,52±0,27	8,7
D ₁ , мм	4,92±0,34	5,0±0,25	1,6	5,08±0,33	3,3	5,23±0,23	6,3
ΔD, мм	0,76±0,23	0,67±0,19	-11,8	0,7±0,24	-7,9	0,71±0,13	-6,6
ΔD, % (ЭНВД)	18,2±5,6	16,0±5,4	-12	17±5,5	-6,6	16,53±3,73	-9,2

D₀ – исходный диаметр плечевой артерии; D₁ – диаметр плечевой артерии на фоне пробы с НТГ; ΔD – изменение диаметра артерии на фоне пробы с НТГ; ΔD – изменение диаметра плечевой артерии на фоне пробы с НТГ

Таблица 4

Допплерографические показатели при проведении пробы с РГ на фоне 6-месячной терапии симвастатином

Показатели	Исходно	Терапия симвастатином, мес.					
		1		3		6	
		абс.	Δ, %	абс.	Δ, %	абс.	Δ, %
Диаметр просвета, мм							
исходно	4,11±0,2	4,48±0,2	9*	4,45±0,39	8,3	4,37±0,22	6,3
в фазу РГ	4,25±0,2	4,78±0,25	12,5*	4,8±0,4	12,9*	4,77±0,22	12,2*
ЭЗВД, Δ %	3,4±2,8	6,7±2,98	97	7,89±3,5	132*	9,33±1,7	174**
Пиковая систолическая скорость кровотока, см/с							
исходно	44,4±9,2	32,7±4,4	-26,4*	32±3,8	-27,9*	28,52±2,98	-35,8*
в фазу РГ	60,6±10,5	40±4,7	-33,9*	42,5±5,3	-29,9*	42,48±5,42	-29,9*
Δ %	48,67±24,7	28,2±16,98	-42,1	35,2±15,3	-27,7	53,47±20,43	9,8
Средняя линейная скорость кровотока, см/с							
исходно	16,9±3	12,9±1,6	-23,7	12,92±2,18	-23,5	12,65±1,35	-25,1*
в фазу РГ	28,96±5,64	16,67±1,93	-42,4*	15,46±2,14	-46,6*	17,0±2,8	-41,3*
Δ %	32,13±15,1	37,17±22,8	15,7	33,4±36,5	3,95	39,38±26,03	22,6
τ ₀ , дин/см ²	22,36±5,39	14,74±2,04	-34*	14,6±2,1	-34,7*	13,2±1,7	-40,9*
τ ₁ , дин/см ²	29,66±6,3	17,0±2,2	-42,7*	17,87±2,07	-39,8*	17,96±2,34	-39,4*
Δτ, дин/см ²	7,3±3,9	2,26±2,17	-69	3,22±1,9	-55,9	4,69±2,1	-35,8
ΔD, см	0,014±0,01	0,03±0,013	114	0,035±0,01	150*	0,04±0,006	186**
K	0,07±0,1	0,11±0,19	57	0,126±0,2	80*	0,167±0,15	138*

РГ – реактивная гиперемия, τ₀ – исходное напряжение сдвига на эндотелий; τ₁ – напряжение сдвига в фазу реактивной гиперемии; Δτ – изменение напряжения сдвига на реактивную гиперемию; ΔD – изменение диаметра плечевой артерии на реактивную гиперемию; K – показатель вазодилатации, $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta \tau/\tau_0)$

* p<0,05; ** p<0,001

ционный анализ между степенью снижения уровня ОХС, изменением липидных фракций и динамикой ЭЗВД на фоне 6-месячной терапии симвастатином. Не выявлено взаимосвязи между степенью изменения уровня ОХС, липидных фракций, ИА и ЭЗВД на фоне 6-месячной терапии симвастатином. Полученные нами результаты совпадают с результатами исследования RECIFE [12], в котором 6-недельная терапия правастатином (40 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом увеличивала ЭЗВД в сравнении с плацебо, причем изменение потокзависимой вазодилатации не коррелировало с уменьшением уровня ОХС и ХС ЛПНП. Таким образом, было показано, что изменение функционального состояния эндотелия не связано с липидоснижающим действием статинов, а вероятнее всего обусловлено плейотропными эффектами [11].

ВЫВОДЫ

1. У большинства больных ИБС, перенесших стентирование КА и имеющих атерогенную гиперхолестеринемию, имеет место нарушение функциональной активности эндотелия.
2. Курсовая 6-месячная терапия симвастатином в индивидуально подобранной дозе $14,2 \pm 2,08$ мг/сут обеспечивает снижение уровня ОХС до $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л, ТГ – до $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л, ХС ЛПНП – до $2,7 \pm 0,2$ ммоль/л, индекс атерогенности – до $2,58 \pm 0,4$, при этом ХС ЛПВП оставался на уровне $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л. Снижению уровня холестерина сопутствовал явный регресс симптомов коронарной недостаточности: снизилась частота приступов стенокардии на 64,3% ($p < 0,05$), уменьшилась потребность в нитроглицерине на 64,3% ($p < 0,05$), возросла физическая толерантность на 11% ($p < 0,05$).
3. Прием статинов оказывает существенное положительное влияние на функциональную активность эндотелия, возрастающее с увеличением продолжительности приема препарата. Через 6 мес. терапии произошло увеличение ЭЗВД на 174% ($p < 0,001$). Интегративный пока-

затель К возрос через 3 мес. на 80% ($p < 0,05$) – до $0,126 \pm 0,2$, через 6 мес. на 138% ($p < 0,05$) – до $0,167 \pm 0,15$. ЭНВД на фоне терапии статинами достоверно не изменялась.

4. Не выявлено взаимосвязи между степенью снижения уровня холестерина и его атерогенных фракций и степенью увеличения ЭЗВД на фоне приема препарата, что может быть обусловлено плейотропными свойствами симвастатина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Затеищikov Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. // Кардиология. 2000. № 6. С. 14–17.
2. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. // Кардиология. 1998. № 3. С. 37–41.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. 1998. № 11. С. 91–96.
4. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. // Тер. архив. 1997. № 5. С. 26–29.
5. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. // Кардиология. 1998. № 6. С. 44–47.
6. Чазов Е.И. // Тер. архив. 1998. № 9. С. 9–16.
7. Чернышева И.Е., Семитко С.П., Буракова Н.В., Иоселиани Д.Г. // Кардиология. 2004. № 6. С. 13–18.
8. Amir Lerman // Circulation. 2005. V. 111. P. 8–10.
9. Bertrand M.E., Mc Fadden E.P., Fruchart J.C. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. V. 30 (4). P. 863–869.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111–1115.
11. Davignon J., Ganz P. // Circulation. 2004. V. 109. P. 27–32.
12. Dupuis J., Tardif J.-C., Cernacek P. et al. // Circulation. 1999. V. 99. P. 3227–3233.
13. Mulder H.J.G.H., Bal E.T., Jukema J.W. et al. // Am. J. Cardiol. 2000. V. 86. P. 742–746.
14. Ross R. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 115–126.
15. Serruys P.W., Foley D.P., Jackson G. et al. // Eur. Heart J. 1999. V. 20 (1). P. 58–69.
16. Serruys P.W., Flyter D.P., Macaya C. et al. // JAMA. 2002. V. 287 (24). P. 3215–3221.
17. Walter D.H., Schachinger V., Elsner M. et al. // Am. J. Cardiol. 2000. V. 85. P. 962–968.