

УДК: 616-085, 615.272.4 УДК 615.357:616.1-08

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И СОДЕРЖАНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

<sup>1,3</sup> С. А. Уразгильдеева, <sup>2,3</sup> Т. Н. Енькина, <sup>3</sup> А. Ю. Тынянова, <sup>3</sup> М. В. Музалевская, <sup>1,2,3</sup> В. С. Гуревич

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МО РФ

<sup>3</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»

<sup>1,3</sup> S. A. Urazgildeeva, <sup>2,3</sup> T. N. Enkina, <sup>3</sup> A. Yu. Tynyanova, <sup>3</sup> M. V. Musalevskaya, <sup>1,2,3</sup> V. S. Gurevich

### EFFECT OF STATIN THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH HIGH AND A VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University

<sup>2</sup> Mechnikov' Northwest State Medical University

<sup>3</sup> Sokolov' Hospital № 122 of the Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ.** Антиатеросклеротическое действие статинов реализуется в том числе и через влияние на функциональное состояние эндотелия как фактора, способствующего инициации атеросклеротического процесса.

Цель исследования – оценка влияния терапии статинами на показатели, характеризующие дисфункцию эндотелия и воспалительной реакции в условиях реальной клинической практики. В исследование были включены 25 больных с дислипидемиями высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте от 48 до 72 лет. Больные были обследованы до начала исследования, через 1, 2, 3 и 6 месяцев лечения atorvastатином (Аторис, KRKA) в дозе 10 и 20 мг и simvastатином (Вазилип, KRKA) в дозе 20 мг. В качестве показателя эндотелиальной дисфункции оценивалась поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, а в качестве показателя выраженности системного воспаления – содержание С-реактивного белка.

При использовании начальных доз simvastатина и atorvastатина за 6 месяцев наблюдения отмечено достоверное снижение содержания С-реактивного белка и улучшение эндотелиальной функции у больных с исходно измененным показателем поток-зависимой вазодилатации. Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии терапии статинами на различные звенья патогенеза атеросклероза, а использованные методы оценки поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и содержания С-реактивного белка могут быть рекомендованы для определения показаний к назначению гиполипидемической терапии и оценки ее эффективности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, дислипидемии, статины, поток-зависимая вазодилатация, С-реактивный белок.

#### Введение

Положительное действие статинов, особенно в терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не ограничивается лишь гиполипидемическим действием. Использование этого класса лекарственных средств можно с уверенностью считать антиатеросклеротическим лечением, приводящим к существенному снижению риска развития осложнений атеросклероза

**SUMMARY.** Antiatherosclerotic effect of statins is realized among others through the influence on the functional state of the endothelium as a factor contributing to the initiation of the atherosclerotic process. Aim of the study was to evaluate the effect of statin therapy on the indicators characterizing the dysfunction of endothelium and inflammatory reaction in conditions of real clinical practice. 25 patients of high and very high cardiovascular risk with dyslipidemia, in age from 48 to 72 years were included in study. Patients were examined before the start of the study, after 1, 2, 3 and 6 months of treatment with atorvastatin (Atoris, KRKA) in the dose 10 and 20 mg and simvastatin (Vasilip, KRKA) in the dose of 20 mg. The flow-dependent vasodilation of brachial artery was evaluated as a marker of endothelial dysfunction.

The content of C-reactive protein was also examined for the an indicator of the severity of systemic inflammation.

Evident reduction of the C-reactive protein level and the improvement of endothelial function were observed in patients with initially modified flow-dependent vasodilation. Survey results show a positive effect of statin therapy on the various links of the pathogenesis of atherosclerosis, and used methods of estimation of flow-dependent vasodilation of brachial artery and the C-reactive protein level may be recommended to determine the testimony to the appointment of hypolipidemic therapy and evaluate its effectiveness.

**KEY WORDS:** atherosclerosis, dyslipidemia, statins, efficiency, flow-dependent vasodilation, C-reactive protein.

и прогрессирования заболевания. В ряду плейотропных или дополнительных эффектов особое место занимает улучшение нарушенной эндотелиальной функции как фактора, способствующего инициации атеросклеротического процесса. Все более широкое использование возможностей ультразвуковой диагностики в обследовании больных с клинически выраженным и субклиническим атеросклерозом может быть дополнено методом

определения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

Результаты клинических исследований доказали также влияние терапии статинами на показатели, характеризующие выраженность воспалительной реакции. При этом в качестве интегрального показателя системного воспаления использовалась оценка содержания С-реактивного белка высокочувствительным методом. В настоящее время эта методика внедряется в рутинную клиническую практику в большинстве лечебных учреждений.

Целью настоящего исследования была оценка влияния терапии статинами на показатели, характеризующие дисфункцию эндотелия и воспалительной реакции в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В исследование были включены 25 больных с дислипидемиями (ДЛП) в возрасте от 48 до 72 лет. Средний возраст обследованных составлял  $62,54 \pm 1,43$  года. Среди обследованных преобладали женщины – их было 20 человек, мужчин только 5. Все женщины на момент обследования находились в периоде менопаузы, длительность которой составляла от 1 до 24 лет (в среднем  $12,8 \pm 1,542$  года). Возраст начала менопаузы колебался от 40 до 52 лет (в среднем  $48,4 \pm 0,655$  года). Никто из обследованных женщин не принимал заместительной гормональной терапии. У 17 обследованных была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) и почти все – 24 человека из 25 – страдали гипертонической болезнью. ИБС в основном проявлялась стенокардией напряжения II–III функционального класса. Четверо перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Наследственная отягощенность по ИБС отмечена примерно у половины больных. 40% обследованных курили. У 3 больных, помимо ИБС, был диагностирован атеросклероз церебральных артерий, один из них перенес острое нарушение мозгового кровообращения. Гиперлипидемия IIa и IIb типа по классификации Фредриксона регистрировалась соответственно у 19 и 6 больных, в 6 случаях она сочеталась с гипоальфахолестеринемией. Все пациенты соблюдали гиполлипидемическую диету. Антигипертензивная и антиангинальная терапия за время исследования не изменялась.

Случайным образом больные с ДЛП были разделены на подгруппы: получавших терапию аторвастатином (Аторис, KRKA) в дозе 10 и 20 мг (по 9 и 7 человек соответственно) и симвастатином (Вазилип, KRKA) в дозе 20 мг (8 человек). Подгруппы достоверно не различались по особенностям клинического течения заболевания и исходному уровню липидов, а также по реакции исследуемых показателей на проводимую терапию. Кроме того, количество больных в каждой подгруппе было не более 10 человек, что снижало бы достоверность

полученных результатов. В связи с этим статистические расчеты производились по всей группе больных.

Больные были обследованы до начала исследования, через 1, 2, 3 и 6 месяцев лечения.

Забор крови для исследования осуществлялся утром после 12-часового голодания. Определение липидного спектра выполняли колориметрическим ферментативным методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA с использованием реагентов фирмы RANDOX. Содержание С-реактивного белка (С-РБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе RX-IMOLA с использованием реагентов фирмы RANDOX.

Для оценки влияния терапии статинами на показатели эндотелиальной дисфункции проводилась оценка исследования поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД) [1]. ПЗВД рассчитывалась как процент разницы между диаметром плечевой артерии через 60 сек после декомпрессии к исходному диаметру сосуда. За показатель нормальной реакции плечевой артерии на компрессию принималась величина изменения диаметра артерии, составляющая 8 и более процентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения. Для изучения различий двух независимых выборок применялись методы параметрической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также непараметрические методы с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При анализе четырехпольных таблиц применялся точный метод Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Excel, Statistica, v. 7.0).

### Результаты

Результаты изменения уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также содержания С-РБ в динамике терапии статинами представлены в таблице 1. Высокодостоверные различия по уровню общего ХС и ХС ЛПНП были получены между исходными значениями и полученными через месяц после начала терапии. Достигнутая разница сохранялась через 2, 3 и 6 месяцев терапии. Несмотря на выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, целевые значения этого показателя для большинства больных не регистрировались ни в одной из точек исследования. Наиболее низкие значения ХС ЛПНП были отмечены через 1 месяц терапии, в это время

Таблица 1

Результаты исследования липидного спектра и содержания С-РБ в динамике терапии статинами у 25 больных с дислипидемиями

Показатель	Исходно M ± m	1 месяц M ± m	2 месяца M ± m	3 месяца M ± m	6 месяцев M ± m
ХС общий, ммоль/л	6,874 ± 0,181	5,065 ± 0,186*	5,135 ± 0,138*	5,168 ± 0,2*	5,296 ± 0,218*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,532 ± 0,087	1,427 ± 0,084	1,369 ± 0,083	1,437 ± 0,074	1,532 ± 0,009
ТГ, ммоль/л	1,497 ± 0,163	1,29 ± 0,123	1,205 ± 0,233	1,567 ± 0,233	1,431 ± 0,138
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,647 ± 0,206	2,881 ± 0,189*	3,196 ± 0,111*	3,168 ± 0,239*	3,128 ± 0,215*
С-РБ, мг/л	3,846 ± 0,099			3,201 ± 0,841* *	2,24 ± 0,542**

Примечание: \* – различие с исходными данными достоверно по критерию Стьюдента,  $p < 0,00001$

\*\* – различие с исходными данными достоверно по критерию Колмогорова – Смирнова,  $p < 0,05$

у 10 больных (40%) целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут. Достоверных изменений уровня ХС ЛПВП на фоне терапии статинами отмечено не было. В то же время количество больных с гипоальфахолестеринемией уменьшилось: до начала терапии их было 6, а через 6 месяцев – 5. Оказалось, что за это время у трех больных с исходно низким уровнем ХС ЛПВП этот показатель повысился до нормальных значений.

Содержание С-РБ снижалось с  $3,8 \pm 0,099$  мг/л до  $3,2 \pm 0,841$  мг/л через 3 месяца терапии статинами и до  $2,24 \pm 0,542$  мг/л через 6 месяцев. При расчете достоверности использовался непараметрический метод Колмогорова – Смирнова. Различие между исходным значением и уровнем С-РБ через 3 и 6 месяцев терапии оказалось достоверным ( $p < 0,05$ ).

Изменение показателя ПЗВД при обследовании больных ДЛП исходно и на фоне терапии статинами было разнонаправленное, поэтому для оценки достоверности разницы использовались непараметрические статистические методики. Применение метода Вилкоксона не позволило выявить характер изменений этого параметра. В то же время удалось установить, что пациенты с нормальной реакцией на компрессию плечевой артерии, у которых показатель ПЗВД превышал 8%, и те больные, у которых исходно наблюдалась недостаточная степень вазодилатации, по-разному реагировали на терапию статинами. Так, у 7 больных из 9 с ПЗВД меньше 8% до начала лечения к 3-му месяцу терапии статинами наблюдалось повышение значений этого параметра до нормального уровня. Лишь у 2 больных показатель ПЗВД не изменился. Среди 16 больных с исходно нормальным уровнем ПЗВД у 2 больных этот параметр снизился ниже 8%, у остальных – остался в норме (то есть либо повысился, либо не изменился). Составление четырехпольной таблицы по методу Фишера позволило установить, что до начала лечения соотношение пациентов с пониженным и нормальным значением ПЗВД составляло 9 к 16, а через 3 месяца терапии – 2 к 23, при этом коэффициент достоверности разницы составил 0,016, что

является статистически достоверным. Подобный эффект сохранялся при продолжении терапии до 6 месяцев. У 9 больных показатель ПЗВД стал еще выше, у 7 – не изменился, у 4 – уменьшился, и только у 2 пациентов оказался ниже нормы.

Необычными были изменения ПЗВД у одной из пациенток 69 лет с ИБС, стенокардией II функционального класса, гипертонической болезнью II степени, умеренной гиперхолестеринемией и гипоальфахолестеринемией. У женщины наблюдалась ранняя менопауза (с 44 лет) после экстирпации матки по поводу фибромиомы матки. При исходном обследовании у пациентки регистрировалось сужение плечевой артерии после декомпрессии вместо положенной вазодилатации, и показатель ПЗВД составлял отрицательную величину – 9,6%. Через 3 месяца терапии аторвастатином в дозе 10 мг показатель ПЗВД повысился до 7,8% и сохранялся на этом уровне до 6 месяцев. Таким образом, у пациентки наблюдалось существенное улучшение функции эндотелия, несмотря на то что показатель ПЗВД оставался несколько ниже нормальных значений. Кроме того, уровень ХС ЛПВП у больной повысился с 1,05 ммоль/л до 1,31 ммоль/л уже через 1 месяц терапии. Нормальные значения ХС ЛПВП сохранялись как через 3 месяца терапии (1,33 ммоль/л), так и через 6 месяцев (1,2 ммоль/л).

### Обсуждение

Механизм действия статинов связан с конкурентным ингибированием фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, нарушающим процесс синтеза холестерина, особенно в печени. Для компенсации дефицита ХС увеличивается число рецепторов ЛПНП на мембранах гепатоцитов, что, в свою очередь, увеличивает поступление ХС ЛПНП из плазмы. Однако положительное действие статинов не ограничивается лишь гиполипидемическим действием. Значительное снижение числа сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с ДЛП, так и у лиц с нормальным уровнем

липидов явилось обоснованием того, что статины в настоящее время показаны всем больным с клиническими проявлениями атеросклероза и пациентам высокого сердечно-сосудистого риска, даже при нормальном уровне липидов [3].

Известно, что помимо гиполипидемического действия, статины обладают целым рядом положительных свойств, определяемых как плейотропные или дополнительные. К числу таких эффектов относятся: улучшение нарушенной эндотелиальной функции, подавление синтеза медиаторов воспаления, предупреждение окислительной модификации ЛПНП, стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, уменьшение степени агрегации тромбоцитов и активация фибринолиза, а также собственно иммуномодулирующее действие [1]. Большое количество экспериментальных работ посвящено изучению влияния статинов на функцию эндотелия [6, 10]. Препараты этого класса стимулируют выработку эндотелием оксида азота, обладающего мощными вазодилатирующими свойствами [8], а также обладают способностью предупреждать ингибирующее действие окисленных ЛПНП на этот процесс [9].

Нами было установлено, что в результате терапии статинами существенное повышение способности эндотелия к дилатации в ответ на реактивную гиперемия было зарегистрировано не у всех больных, а лишь у тех, у которых исходно показатель ПЗВД был ниже нормы. У большинства больных этой подгруппы наблюдалось повышение значений этого параметра до нормального уровня. В тех случаях, когда этот показатель был существенно снижен, что свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия, положительный эффект оказывался наиболее значительным. В тех же случаях, когда наблюдалось снижение ПЗВД у лиц исходно без дисфункции эндотелия, этот показатель тем не менее оставался в пределах нормальных значений. Это в целом согласуется с результатами других авторов. Так, О. В. Илюхин и соавт. (2005) отмечали положительную динамику параметров эластичности и реактивности магистральных артерий у пациентов с ИБС, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут и симвастатин в дозе 20 мг/сут, наиболее выраженные изменения были зарегистрированы через 6 месяцев терапии [4]. Таким образом, становится очевидна тактика назначения статинов больным с нарушенной эндотелиальной функцией, а метод определения ПЗВД должен более широко использоваться в практике кардиологов, особенно в целях контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того, влияние статинов на показатели ПЗВД необходимо учитывать в тех случаях выбора тактики лечения больных невысокого сердечно-сосудистого риска, когда выбор медикаментозной терапии не столь очевиден. Наличие проявлений дисфункции эндотелия, проявляющейся в сниже-

нии показателей ПЗВД плечевой артерии, может послужить основанием к более активной тактике назначения статинов с целью первичной профилактики ИБС.

В нашем исследовании параллельно улучшению эндотелиальной функции отмечено снижение содержания провоспалительного белка С-РБ, уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови. Интересно отметить, что терапия проводилась в начальной дозе. Применение невысоких доз препаратов не могло обеспечить достижения целевых уровней ХС ЛПНП в большинстве случаев, но содержание С-РБ тем не менее снижалось достоверно. Положительное влияние статинов на показатели, характеризующие выраженность воспалительной реакции было доказано результатами многочисленных клинических исследований. Наиболее впечатляющие результаты были достигнуты при лечении розувастатином лиц с повышенным уровнем С-РБ без клинических проявлений атеросклероза в исследовании JUPITER, в которое были включены более 17 тысяч человек. В группе лиц, получавших розувастатин в дозе 20 мг, наблюдалось достоверное снижение уровня С-РБ и ХС ЛПНП, а сердечно-сосудистые события у них были более чем вдвое реже, чем в группе плацебо [9]. Ретроспективный анализ данных исследований REVERSAL и PROVE-IT также подтвердил наличие у статинов противовоспалительных свойств и выявил связь снижения скорости прогрессирования атеросклероза со степенью снижения уровня С-РБ и ХС ЛПНП у больных ИБС [12]. Противовоспалительное действие симвастатина оказалось сопоставимо с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата индометацина в экспериментах С. Р. Sparrow et al. (2001), которые изучали возможность предупреждения воспалительного отека в ответ на введение карригина у экспериментальных животных [11]. В обзоре Н. А. Грацианского (2001) приводятся возможные механизмы противовоспалительного действия статинов. Мевалонат, на синтез которого влияют статины, является не только предшественником ХС, но и нестероидных изопреноидов, в частности геранил-гераниола. Предполагается, что производные геранил-гераниола способны оказывать тормозящее влияние на ядерные рецепторы PPAR $\alpha$ , поэтому под действием статинов происходит их активация, что, в свою очередь, стимулирует синтез цитокинов и молекул адгезии, то есть белков, участвующих в реакции воспаления. Кроме того, статины обладают способностью снижать активность протеолитических ферментов атеросклеротической бляшки [2].

Таким образом, терапию статинами в полной мере можно считать не просто гиполипидемической, но и антиатеросклеротической, влияющей в том числе на функциональное состояние эндотелия

и системное воспаление. Эффективность действия статинов обычно оценивается с позиций достижения целевых значений ХС ЛПНП, хотя зачастую эта задача бывает трудновыполнимой. В то же время весьма существенными показателями положительного влияния статинов на различные звенья патогенеза атеросклероза могут служить доступные в рутинной клинической практике методы оценки ПЗВД плечевой артерии и содержания С-РБ.

#### Выводы

1. Терапия статинами в начальной дозе, не обеспечивающая даже в большинстве случаев достижения целевых значений ХС ЛПНП, приводит к

снижению содержания провоспалительного белка С-РБ в сыворотке крови и существенному улучшению эндотелиальной функции.

2. Выявление нарушенной эндотелиальной функции и повышение содержания С-РБ может служить основанием для более раннего назначения статинов с целью первичной профилактики ИБС.

3. Изменение параметров ПЗВД плечевой артерии и содержания С-РБ в сыворотке крови может служить критерием эффективности проводимой гиполлипидемической терапии, который должен быть рекомендован к более широкому использованию в клинической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 60–68.
2. Грацианский Н. А. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 12. – С. 14–26.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, рекомендации ВНОК и НОА, V пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4.
4. Изменение упругих свойств магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином и симвастатином / О. И. Илюхин, Е. Л. Калганова, А. А. Бабкин [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 31–34.
5. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О. В. Иванова, Т. В. Балахонova, Г. Н. Соболева [и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 7. – С. 41–46.
6. A HMG-CoA reductase inhibitor improves regression of atherosclerosis in the rabbit aorta without affecting serum lipid levels: possible relevance of up-regulation of endothelial NO synthase mRNA / H. Kano, T. Hyayashi, D. Sumi [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 259. – P. 414–419.
7. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) / J. Hsia, J. G. MacFadyen, J. Moryak [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, N 16. – P. 1666–1675.
8. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells / O. Hernández-Perera, D. Pérez-Sala, J. Navarro-Antolín [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101, N 12. – P. 2711–2719.
9. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // Circulation. – 1998. – Vol. 97, N 12. – P. 1129–1135.
10. Lefer A. M., Scalia R., Lefer D. J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // Cardiovasc. Research. – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 281–287.
11. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering / C. P. Sparrow, C. A. Burton, M. Hernandez [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 115–121.
12. Statin therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein and coronary artery disease / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 1. – P. 29–38.
13. Lefer A. M., Scalia R., Lefer D. J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // Cardiovasc. Research. – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 281–287.
14. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering / C. P. Sparrow, C. A. Burton, M. Hernandez [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 115–121.
15. Statin therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein and coronary artery disease / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 1. – P. 29–38.